

⑥)

Int. Cl.:

C 07 d, 41/08

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

DEUTSCHES  PATENTAMT

⑤)

Deutsche Kl.: 12-p, 5

⑩

# Offenlegungsschrift 2207 430

⑪

Aktenzeichen: P 22 07 430.2

⑫

Anmelde tag: 14. Februar 1972

⑬

Offenlegungstag: 23. August 1973

Ausstellungs priorität: —

⑭

Unions priorität

⑮

Datum: —

⑯

Land: —

⑰

Aktenzeichen: —

⑲

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von 1,2,4,5-Tetrahydro-3H-3-benzazepinen und daraus erhaltenen Produkten

⑳

Zusatz zu: —

㉑

Ausscheidung aus: —

㉒

Anmelder: Pennwalt Corp., Philadelphia, Pa. (V. St. A.)

Vertreter gem. § 16 PatG. Ruschke, H., Dr.-Ing.; Aguilar, H., Dipl.-Ing.; Patentanwälte, 1000 Berlin und 8000 München

㉓

Als Erfinder benannt: Shetty, Bola Vithal, Rochester, N. Y. (V. St. A.)

DT 2207 430

PATENTANWÄLTE  
 Dr.-Ing. KARL HÜSCHKE  
 Dipl.-Ing. H. MÜLLER  
 BERLIN 33  
 Augusta-Viktoria-Straße 68

14. FEB 1972

Pennwalt Corporation, Philadelphia, Pennsylvania, U.S.A.

---

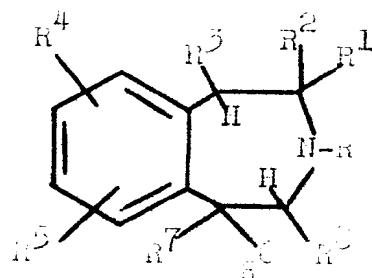
Verfahren zur Herstellung von 1,2,4,5-Tetrahydro-3H-3-benzazepinen und daraus erhaltenen Produkten

---

Die Erfindung betrifft substituierte 1,2,4,5-Tetrahydro-3H-3-benzazepine.

Die Verbindungen dieser Erfindung sind als Mittel zur Erzeugung von Analgesie verwendbar und dienen somit der Schmerzlinderung bei Tieren. Sie sind auch als Antagonisten von Narkotika wie Morphin verwendbar.

Die Verbindungen haben die allgemeine Formel:



Formel I

309834/1095

worin  $R = H$ , niederes Alkyl; niederes Alkenyl mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen wie die einwertigen niedermolekularen ungesättigten und aliphatischen Kohlenwasserstoffreste, die eine Doppelbindung enthalten, z.B.  $-\text{CH}_2-\text{CH} = \text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH} = \text{CH}-\text{CH}_3$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{CH}_3) = \text{CH}_2$ ,  $-\text{CH}_2-\text{CH} = \text{C}(\text{CH}_3)_2$  und ähnliche; niederes Aralkenyl,

z.B.  $-\text{CH}_2-\text{CH} = \text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$ ; Cycloalkyl-alkyl, z.B.  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_4$ ,  $-\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_3$  und ähnliche; Propargyl, z.B.  $-\text{CH}_2-\text{C} \equiv \text{CH}$ ;

niederes Aralkyl, worin die Arylgruppe aus der Gruppe: Phenyl, Tollyl, Nitrophenyl, Aminophenyl, Acylaminophenyl, Methoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Methylaminophenyl, Äthylaminophenyl, Dimethylamino-phenyl ausgewählt ist und die Phenylverbindung in o-, m- oder p-Stellung substituiert ist; Hydroxyalkyl; ein niederer Ester von Hydroxyalkyl, ein Heterocyclus wie Thienyl, Pyridinyl, Furyl; Heterocyclus-alkyl wie Phenylpiperazinyläthyl, 4-Hydroxy-4-phenyl-1-piperidinyläthyl oder Ester desselben, wie 4-Propionoxy-4-phenyl-1-piperidinyläthyl, Piperidinyläthyl, Phenylpiperidinyl-äthyl, Piperazinyläthyl, Morpholinyläthyl, Dialkylaminoalkyl, 2-Phthalimidoäthyl ( der Phenylkern kann in o-, m- oder p-Stellung durch  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , Halogen, Alkyl substituiert sein ), 2-(2-Iso-indolinyl)-äthyl ( der Phenylkern kann in o-, m- oder p-Stellung durch  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , Halogen, Alkyl substituiert sein ), 2-(1-Adamantyl)-äthyl ( der Adamantylteil kann durch  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , Halogen, Alkyl substituiert sein ), 2-4-Benzyl-1-piperazinyl-äthyl ( der Phenylkern kann in o-, m- oder p-Stellung durch  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , Halogen, Alkyl substituiert sein ), 2-4-(o-Methylbenzyl)-1-piperazinyl-äthyl ( der Phenylkern kann in o-, m- oder p-Stellung durch  $\text{NH}_2$ , OH,  $\text{OCH}_3$ , Halogen, Alkyl substituiert sein;  $R^1 = H$ , wenn  $R^2 = \text{niederes Alkyl}$ ;  $R^1$  und  $R^2 = \text{niederes Alkyl}$ ;  $R^1 = H$ , wenn  $R^2 = \text{Phenyl}$ , Phenylalkyl;  $R^3 = H$ , niederes Alkyl;  $R^4$  und  $R^5 = \text{Wasserstoff}$ , niederes Alkoxy, z.B.  $-\text{OCH}_3$ ; Methoxy-methyläther von Hydroxy, z.B.  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{OCH}_3$ ; Hydroxy, Pyridincarbon-säureester der Hydroxygruppe, z.B.  $-\text{OOC}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}$ ; Amino, niederes

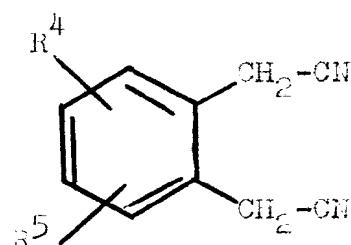
Alkyl, Halogen, Nitro;

$R^6 = R^7 = H$ , niederes Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl;

$R^8 = H$ , niederes Alkyl, Phenyl, Phenylalkyl

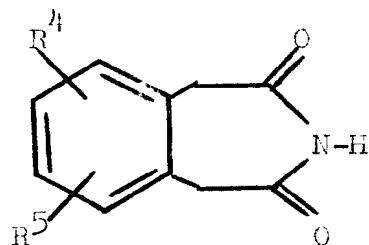
ist.

Bei der folgenden Diskussion des erfindungsgemässen Verfahrens sind die Symbole R bis einschließlich  $R^8$  als wie oben definiert zu betrachten, wenn nicht eine spezielle Angabe in der Diskussion auf eine andere Definition verweist. Die Verbindungen der Erfindung, in welchen R Wasserstoff ist, können durch Behandlung einer Verbindung der Formel



Formel II

mit einem Halogenwasserstoff in einem polaren Lösungsmittel wie Essigsäure hergestellt werden, indem man das erhaltene 2-Amino- $\beta$ -halogen-benzazepin mit Wasserabkömmling erwärmt, um ein cyclisches Imid der Formel



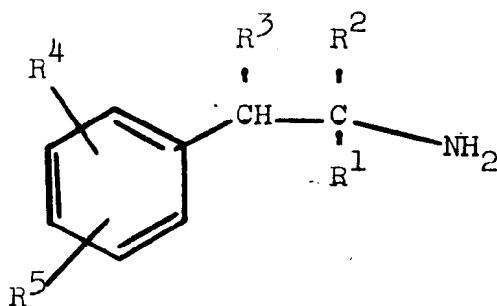
Formel III

zu erhalten, und die der Imidogruppe in der Verbindung der Formel III benachbarten Carbonylgruppen selektiv reduziert.

Boran ist ein geeignetes Reagenz zum Einsatz bei der Reduktion der Carbonylgruppen der Verbindung von Formel III.

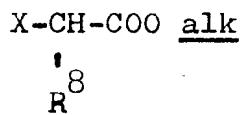
Die Verbindungen der Erfindung, in welchen R Wasserstoff ist, können auch durch Hydrierung einer Verbindung der Formel II hergestellt werden. Die Hydrierung wird vorzugsweise katalytisch unter Verwendung von Raney-Nickel-Katalysator durchgeführt.

Die Verbindungen der Erfindung, in welchen R Wasserstoff und einer der Substituenten  $R^1$  bis einschliesslich  $R^7$  ein niederes Alkyl, Phenyl oder niederes Phenylalkyl ist, können durch Reaktion eines Amins der Formel



Formel IV

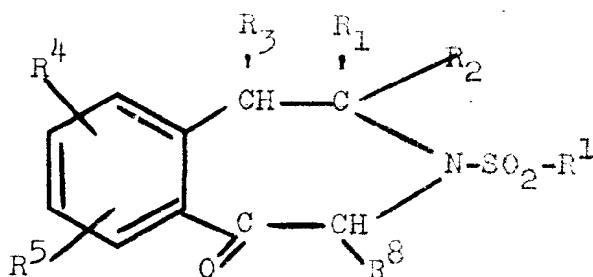
mit einer Verbindung der Formel  $R^1-SO_2X$  hergestellt werden, in der  $R^1$  ein organischer Rest und X Halogen ist, wobei man das entsprechende, so erhaltene Sulfonamid mit einem Ester der Formel



Formel V

zur Reaktion bringt, in der alk eine Kohlenwasserstoffgruppe und X Halogen ist, den erhaltenen Ester hydrolysiert, die so erhaltene Säure mit einem Halogenierungsmittel wie Sulfonylchlorid behandelt, um das entsprechende Säurehalogenid zu erhalten, das Säurehalogenid zu einer kalten Suspension von Aluminiumtrihalogenid gibt, um ein Benzazepinon der Formel

309834/1095



Formel VI

zu erhalten, die Carbonylgruppe im Azepinonteil der Verbindung von Formel VI selektiv reduziert und den Rest  $R^1-SO_2-$  von dieser abspaltet.

p-Toluolsulfonylchlorid wird zur Verwendung als Verbindung der Formel  $R^1-SO_2-X$  bevorzugt, während Ethylbromacetat oder ein geeignet substituiertes Derivat desselben als Ester der Formel V bevorzugt wird.

Natriumborhydrid ist ein bevorzugtes Reagenz zur Verwendung bei der selektiven Reduktion der Carbonylgruppe in der Verbindung von Formel VI.

Die Verbindungen der Formel I, in welchen R ein anderer Rest als Wasserstoff ist, können durch Reaktion einer solchen Verbindung, in der R Wasserstoff ist, mit einem Reagenz hergestellt werden, welches den Wasserstoff durch eine der von Wasserstoff verschiedenen Gruppen R ersetzt. Zu solchen Reagentien zählen Verbindungen der Formeln RX und R-C:OX, worin R von Wasserstoff verschieden und X Halogen ist, wie auch Aldehyde und Ketone mit mindestens drei Kohlenstoffatomen.

Wenn ein Reagenz der Formel R-C:OX verwendet wird, wird die Carbonylgruppierung nachfolgend selektiv zu einer Methylengruppe reduziert. Lithiumaluminiumhydrid ist ein bevorzugtes Reagenz für die Reduktion.

Wenn ein Aldehyd oder Keton als Reagenz verwendet wird, kann die Doppelbindung in dem Molekülteil, der an dem Stickstoffatom im

Azepinring des Produktes sitzt, reduziert werden. Natriumborhydrid wird für die Reduktion bevorzugt.

Geeignete Abänderungen können bei den Substituenten  $R^4$  und  $R^5$  in Verbindungen der Formel I mittels dem Fachmann geläufiger Massnahmen vorgenommen werden. Bei einer Ausführungsform des erfindungsgemässen Verfahrens werden Verbindungen der Formel I, bei welchen  $R$  Wasserstoff und mindestens ein Substituent von  $R^4$  und  $R^5$  eine Alkoxygruppe ist, mit wässrigem Halogenwasserstoff, vorzugsweise dem Bromid, behandelt, um die Alkoxygruppe zu spalten und eine entsprechende Hydroxygruppe zu erhalten. Die Spaltung kann erfolgen, bevor oder nachdem die Reaktion der Verbindung von Formel I mit Verbindungen der Formeln RX und RC:OX oder einem Aldehyd oder einem Keton, wie oben diskutiert, durchgeführt wurde.

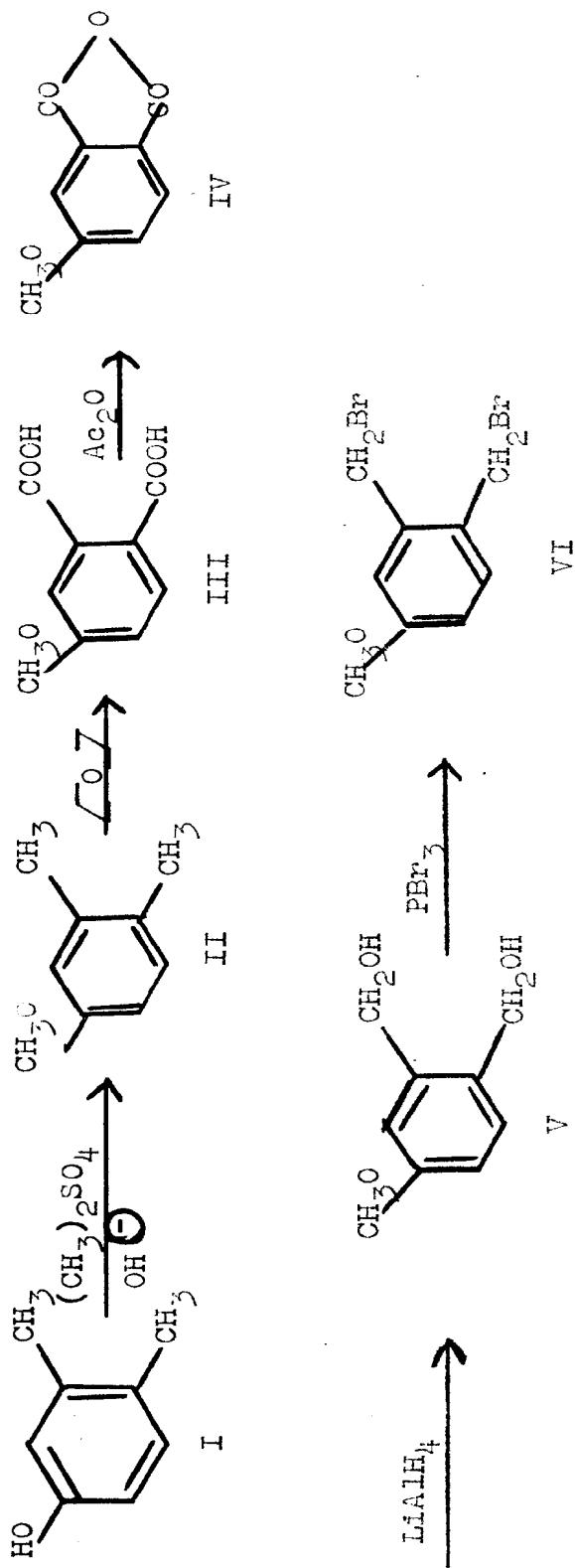
Wenn die obigen Verbindungen organische Basen sind, bilden sie leicht Salze mit organischen oder anorganischen Säuren, wie Chlorwasserstoff-, Malein-, Wein-, Schwefelsäure und anderen nichttoxischen Säuren, um pharmazeutisch akzeptable Säureadditionsalze zu bilden.

Besonders zufriedenstellende Verbindungen vom Standpunkt der Analgesie und des narkotischen Antagonismus sind Verbindungen, in welchen  $R^4$  und  $R^5$  Hydroxyl und niederes Alkoxy darstellen.

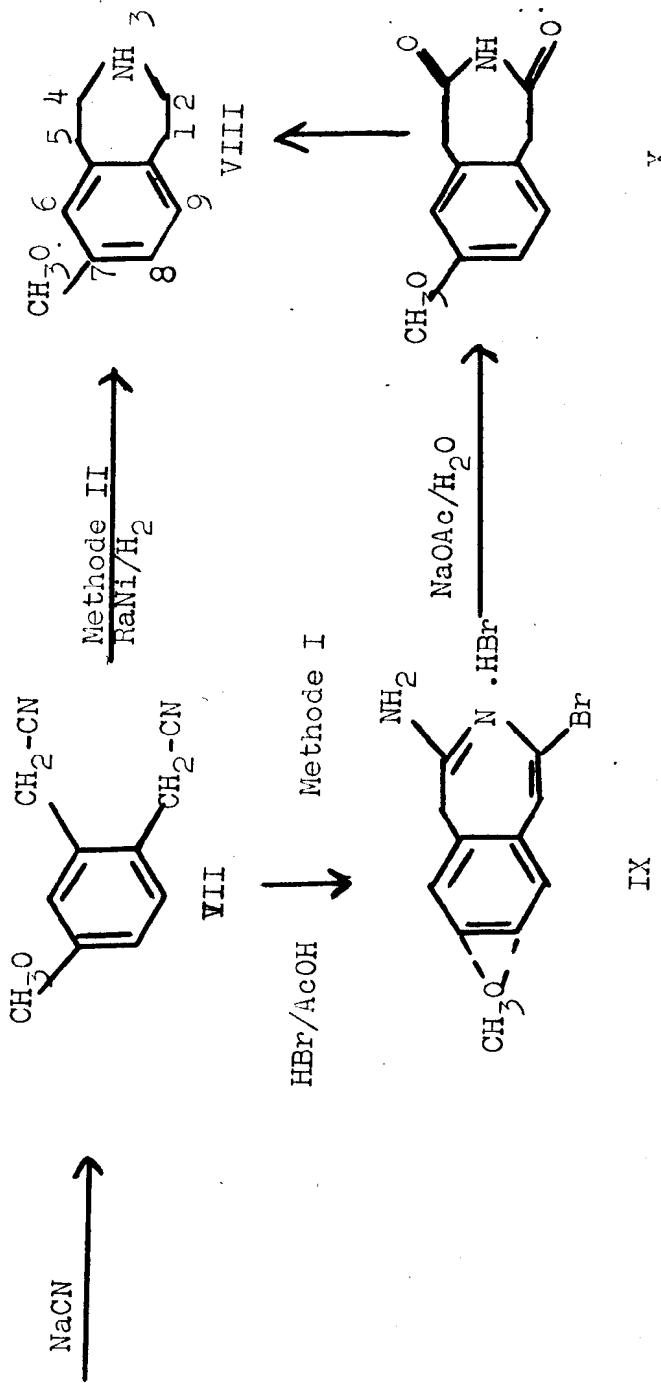
Das folgende Reaktionsschema A veranschaulicht graphisch die beiden allgemeinen Techniken zur Herstellung einer repräsentativen Verbindung von Formel I, in welcher  $R$  ein Wasserstoffatom, ein Substituent von  $R^4$  und  $R^5$  eine Methoxygruppe und der andere ein Wasserstoffatom, und die Substituenten  $R^1$  bis  $R^3$  und  $R^6$  bis  $R^8$  Wasserstoffe sind.

Reaktionschema A

Herstellung von 7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,5-benzazepin



Reaktionschema A (Fortsetzung)



309834/1095

Die folgenden Arbeitsweisen erläutern die Herstellung von Zwischenverbindungen, die bei den im voranstehenden Reaktionsschema gezeigten Synthesen verwendet werden.

### Arbeitsweise I

#### 3,4-Dimethyl-anisol

3,4-Dimethyl-phenol ( 1 kg, 8,2 m ) wurde in Wasser ( 3,300 ml ) suspendiert, und das gerührte Gemisch wurde auf 45° C erwärmt. Die Heizquelle wurde entfernt. Unter konstantem Rühren wurde Dimethylsulfat ( 1,510 g, 10,4 m ) und eine Lösung von Natriumhydroxid ( 576 g, 14,4 ) in Wasser ( 1,480 ml ) in abwechselnden Anteilen zugegeben., so dass die Reaktionswärme die Temperatur auf 47 - 50° C hielt. Die Zugabe beanspruchte etwa 5 Stunden. Das erhaltene Gemisch wurde weitere drei Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen.

Das Reaktionsgemisch wurde mit Chloroform ( 1 x 800 ml, 3 x 400 ml ) extrahiert. Die vereinigten Chloroformschichten wurden mit Wasser ( 3 x 200 ml ) gewaschen. Nach dem Trocknen der Chloroformlösung über wasserfreiem Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel in einem Rotationsverdampfer bei 15 mm abgezogen. Das zurückbleibende leicht gelb gefärbte Öl wurde bei 7 mm Druck destilliert und die bei 25 - 33° C siedende Fraktion gesammelt. Gewicht: 942 g.

### Verfahrensweise II

#### 4-Methoxyphthalsäure

3,4-Dimethyl-anisol ( 250 g, 1,84 m ) wurde in Wasser ( 7 l ) bei 70° C suspendiert. Kaliumpermanganat ( 2 kg, 12,6 m ) wurde portionsweise mit einer solchen Geschwindigkeit zugegeben, dass die Temperatur bei 75 - 85° C gehalten blieb. Die Zugabe war in 5 Stunden vollständig. Das Reaktionsgemisch wurde weitere drei Stunden gerührt, ohne zu erwärmen, und dann über Nacht bei Raum-

temperatur stehen gelassen. Das ausgefallene Mangandioxid wurde durch Absaugfiltration entfernt. Zum Filtrat wurde Natriumchlorid ( 1,500 g ) gegeben, dann wurde mit konzentrierter Salzsäure auf einen pH-Wert 1 - 2 angesäuert ( etwa 800 ml ). Der ausgefallene Feststoff wurde in Äthylacetat ( 3 x 1 Liter ) extrahiert. Der Äthylacetat-Extrakt wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, und dann wurde das Lösungsmittel bei 15 mm verdampft. Der zurückbleibende Feststoff hatte einen Schmelzpunkt von 168 - 174° C. Gewicht: 240 g.

### Verfahrensweise III

#### 4-Methoxyphthalsäureanhydrid

4-Methoxyphthalsäure ( 959 g, 5,06 m ) und Acetanhydrid ( 2 l ) wurden miteinander gemischt und unter Rückfluss erhitzt. Nach 2 Stunden Rückfluss wurde die Lösung noch heiss filtriert. Das Filtrat wurde auf Raumtemperatur und dann über Nacht auf -70° C gekühlt. Die feste Fällung wurde durch Absaugfiltration gewonnen, mit Petroläther ( 40 - 60° C ) gewaschen und luftgetrocknet. Gewicht = 649 g, Schmelzpunkt 89 - 94° C.

Die Acetanhydrid-Mutterlaugen wurden bei 15 mm zur Trockne verdampft. Der Rückstand wurde in Äthylacetat ( 1 Liter ) gelöst und die Lösung mit Wasser ( 2 x 500 ml ), gesättigter Natriumcarbonat-Lösung ( 2 x 500 ml ), Wasser ( 500 ml ) und gesättigter Salzlösung ( 500 ml ) gewaschen. Das Äthylacetat wurde über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und bei 15 mm verdampft. Der erhaltene Feststoff hatte einen Schmelzpunkt von 89 - 93° C, Gewicht = 103 g.

### Arbeitsweise IV

#### 4-Methoxy-o-xylenol

Lithiumaluminiumhydrid ( 75 g, 1,98 m ) wurde bei Raumtemperatur in einer Stickstoffatmosphäre in Tetrahydrofuran ( 2 Liter ) suspendiert. Zu der gerührten Suspension wurde innerhalb 3 Stunden

309834/1095

tropfenweise eine Lösung von 4-Methoxyphthaläureanhydrid ( 250 g, 1,40 m ) in Tetrahydrofuran ( 500 ml ) zugegeben. Das erhaltene Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur stehen gelassen. Wasser ( 75 ml ), 15 %ige Natriumhydroxid-Lösung ( 75 ml ) und Wasser ( 225 ml ) wurden nacheinander zu dem gerührten, eisgekühlten Reaktionsgemisch gegeben. Das Röhren wurde eine weitere Stunde fortgesetzt, dann wurden die Salze abfiltriert. Das Filtrat wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das getrocknete Lösungsmittel wurde bei 15 mm verdampft. Es wurde ein farbloses Öl erhalten, welches beim Stehen fest wurde und das Diol ergab, Schmelzpunkt 63 - 75° C, Gewicht = 217 g, Siedepunkt 146° C/0,025 mm.

Analyse berechnet für  $C_9H_{12}O_3$  : C 64,27 H 7,19  
gefunden: C 64,01 H 7,43

#### Arbeitsweise V

##### 4-Methoxy- $\alpha$ , $\alpha'$ -Dibrom-o-xylool

4-Methoxy-o-xylenol ( 250 g, 1,49 m ) wurde in Dichlormethan ( 2,5 Liter ) bei Raumtemperatur suspendiert. Phosphortribromid ( 417 g, 1,49 m ) wurde tropfenweise innerhalb 5 1/2 Stunden zugegeben. Die Temperatur überstieg nie 35° C. Die ersten 100 ml des Bromids wurden in 5 Stunden und der Rest in 30 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden gerührt, dann auf 10° C abgekühlt und mit Wasser ( 500 ml ) innerhalb 10 Minuten versetzt. Die Temperatur blieb unter 25° C. Nach weiteren 5 Minuten wurde das Dichlormethan abgetrennt und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung ( 500 ml ), Wasser ( 2 x 400 ml ) und gesättigter Salzlösung ( 400 ml ) gewaschen. Die Dichlormethan-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels bei 15 mm Druck lieferte einen Feststoff mit Schmelzpunkt 48 - 450° C, Gewicht = 430 g.

Das Produkt wurde aus Petroläther ( 40 - 60° ) umkristallisiert, Schmelzpunkt 49 - 49,5° C.

309834/1095

Analyse berechnet für  $C_9H_{10}Br_2O$  : C 37,04 H 3,43 Br 54,36  
gefunden: C 37,15 H 3,60 Br 54,42

Arbeitsweise VI

4-Methoxy-*p*-phenylen-diacetonitril

Fein gemahlenes Natriumcyanid ( 73 g, 1,48 m ) wurde in Dimethylsulfoxid ( 500 ml ) mittels eines Vibromischers suspendiert. Eine Lösung von 4-Methoxy-  $\alpha$ ,  $\alpha'$ -dibrom-o-xylol (113 g, 0,384 m ) in Dimethylsulfoxid ( 200 ml ) wurde tropfenweise zu der Cyanid-suspension zugegeben. Die Innentemperatur wurde mit einem Eisbad bei 35 - 38° C gehalten. Die Zugabe nahm 15 Minuten in Anspruch. Das Rühren des Reaktionsgemisches wurde weitere 1 1/2 Stunden fortgesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde in Wasser ( 4 Liter ) gegossen. Das wässrige Gemisch wurde mit Äther ( 2 x 1 Liter, 3 x 300 ml ) extrahiert und die vereinigten Ätherextrakte mit verdünnter Chlorwasserstoffssäure ( 6n ) ( 2 x 500 ml ), gesättigter Natriumcarbonat-Lösung ( 1 x 500 ml ), Wasser ( 3 x 500 ml ) und gesättigter Natriumchlorid-Lösung ( 2 x 500 ml ) gewaschen. Die Ätherschicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Die getrocknete ätherische Lösung wurde zu einem Öl verdampft, welches destilliert wurde; die Fraktion mit einem Siedebereich von 160 - 165° C ( 0,1 mm ) wurde gesammelt, Gewicht = 53 g. Das erhaltene Öl wurde aus Äther kristallisiert ( 650 ml ) und ergab 45 g ( Schmelzpunkt 51 - 53° C ). Eine zweite Fraktion von 5,8 g ( Schmelzpunkt 49 - 51° C ) wurde erhalten.

Analyse berechnet für  $C_{11}H_{10}N_2O$ : C 70,78 H 5,48 N 14,90  
gefunden: C 70,95 H 5,41 N 15,05

Arbeitsweise VII

4-Methoxy-*o*-phenylen-diacetimid

4-Methoxy-*o*-phenylen-diacetonitril ( 135 g, 0,725 m ) wurde in Essigsäure ( 180 ml ) gelöst und tropfenweise innerhalb 30 Minuten

309834/1095

zu einer Lösung von Bromwasserstoffsäure in Essigsäure ( 32 %, 500 g ) bei 15 - 20° C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der ausgefallene Feststoff wurde gefiltert und mit Essigsäure gewaschen, bis der Feststoff farblos war. Der Feststoff wurde mit Aceton gewaschen und luftgetrocknet, Gewicht = 196 g.

Der obige Feststoff wurde in Wasser ( 3,5 Liter ) gegeben, welches auf 85° C vorerhitzt war. Als sich der Feststoff gelöst hatte, wurde wasserfreies Natriumacetat ( 43 g, 0,59 m ) innerhalb fünf Minuten zugegeben. Die Temperatur stieg auf 93° C an und wurde 1 Stunde bei 92 - 93° C gehalten. Die Heizquelle wurde entfernt, und das Reaktionsgemisch 45 Minuten gerührt, während die Temperatur auf 70° C abfiel. Das warme Reaktionsgemisch wurde filtriert und ergab das geforderte Imid, Schmelzpunkt 180 - 183° C, Gewicht = 105 g. Das Imid wurde aus absolutem Methanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 181 - 183° C.

Analyse berechnet für  $C_{11}H_{11}NO_3$  : C 64,38 H 5,40 N 6,83  
gefunden: C 64,57 H 5,59 N 6,62

Die folgenden Beispiele für spezielle Verbindungen und deren Herstellung werden zur Erläuterung der Erfindung gegeben; es versteht sich jedoch, dass andere Verbindungen der allgemeinen Formeln durch routinemässige Modifikationen hergestellt werden können, die innerhalb des fachmännischen Wissens liegen.

Beispiel 1a

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

Verfahren I

4-Methoxy-o-phenylen-diacetimid ( 50 g, 0,245 m ) wurde anteilweise innerhalb 20 Minuten zu einer Lösung von Boran in Tetrahydrofuran ( 1 Liter, 1 m in  $BH_3$  ) gegeben, welche bei 10° C in einer Stick-

stoffatmosphäre gerührt wurde. Die Lösung wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Chlorwasserstoffsäure ( 6 n, 20 ml ) wurde zu der gerührten, eisgekühlten Reaktionsmischung innerhalb 45 Minuten zugegeben. Das anfängliche Schäumen liess nach, und es wurden weitere 230 ml der Chlorwasserstoffsäure ( 6 n ) innerhalb 30 Minuten zugegeben. Die Suspension wurde 16 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann die unlöslichen Anteile abfiltriert. Das Filtrat wurde bei 15 mm zur Trockne eingedampft und der verbleibende Feststoff mit Wasser ( 500 ml ) behandelt. Das wässrige Gemisch wurde filtriert und das Filtrat mit 10 %iger Natriumhydroxid-Lösung basisch gemacht. Das abgeschiedene Öl wurde in Benzol ( 1 Liter ) aufgenommen und der Benzolextrakt über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Verdampfung des Benzols ergab ein Öl ( 32 g ), welches bei 0,05 mm destilliert wurde. Die Fraktion mit dem Siedebereich von 90 - 93° C wurde gesammelt, Gewicht = 28,0 g.

Das Amin wurde als Maleinsäuresalz analysiert, welches aus Methyläthylketon umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 140 - 141° C.

Analyse berechnet für  $C_{11}H_{15}NO \cdot C_4H_4O_4$   
C 61,42 H 6,53 N 4,78  
gefunden: C 61,52 H 6,74 N 4,93

#### Beispiel 1b

#### Verfahren II

Eine Parr-Hydrierungsbombe ( 1 Liter ) wurde mit 4-Methoxy-o-phenylen-diacetonitril ( 75 g, 0,403 m ), absolutem Äthanol ( 500 ml ) und Raney-Nickel-Katalysator ( Raney # 28 in Wasser, 50 g des nassen Katalysators ) gefüllt. Der Katalysator war mehrmals mit absolutem Äthanol gewaschen worden, bevor er zugegeben wurde. Die Bombe wurde erhitzt, bis die Lösungstemperatur 90° C und der Wasserstoffdruck 70,2 kp/cm<sup>2</sup> betrug. Das Rühren wurde begonnen und das Erwärmen beendet. Die Reduktion wurde bei 70,2 - 49,14 kp/cm<sup>2</sup>

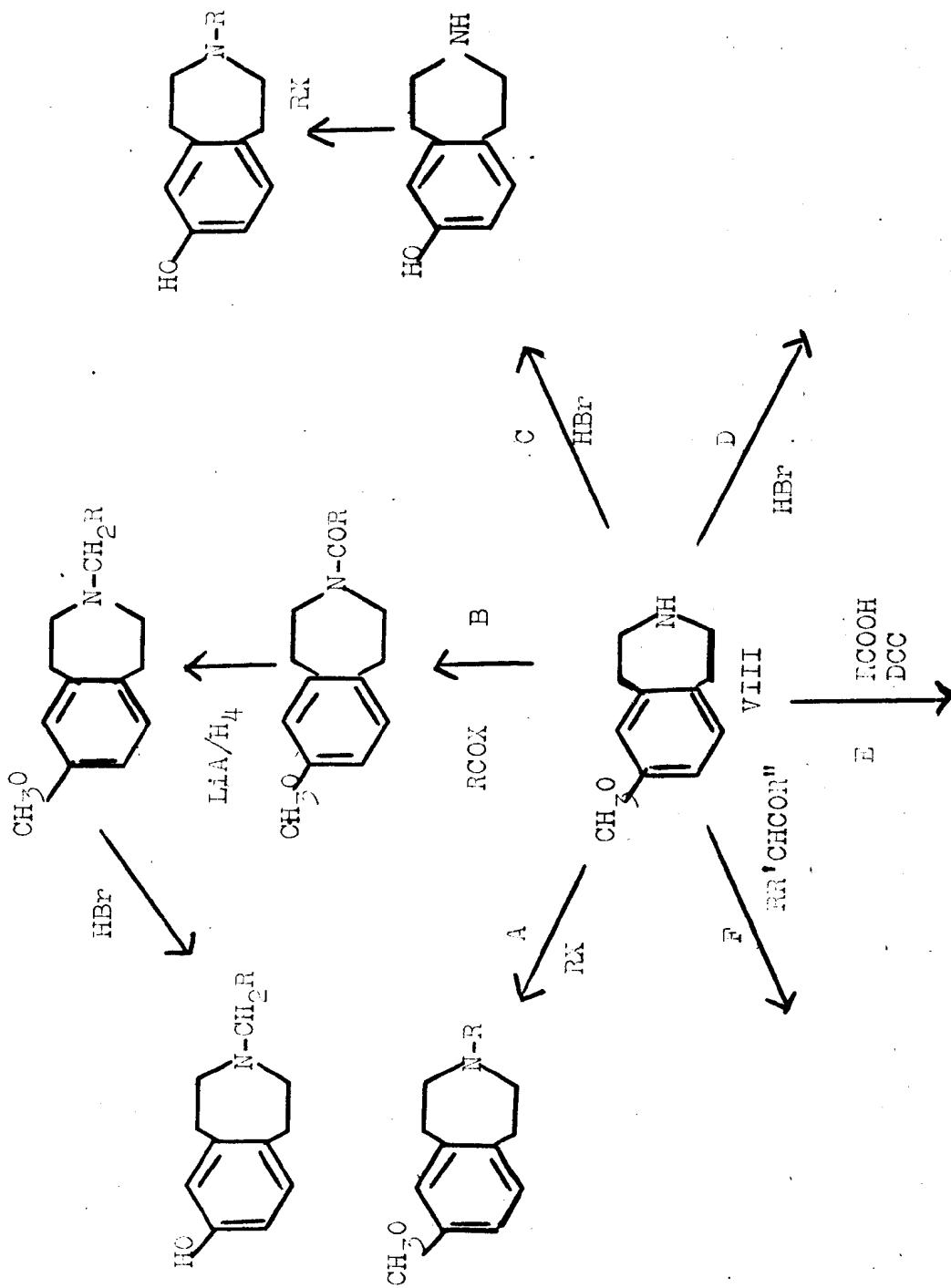
durchgeführt und das Rühren fortgesetzt, bis die Temperatur auf 50° C gefallen war. Der Wasserstoffdruckabfall betrug 123,55 kp/cm<sup>2</sup>. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel verdampft. Das zurückbleibende Öl wurde destilliert und die Fraktion mit dem Siedebereich von 82 - 86° C ( 0,01 mm) gesammelt, Gewicht = 24 g.

Das folgende Reaktionsschema B veranschaulicht graphisch die Techniken, die verwendet werden, um verschiedene Gruppen anstelle des Wasserstoffatoms in 5-Stellung in einem Benzazepin zu substituieren.

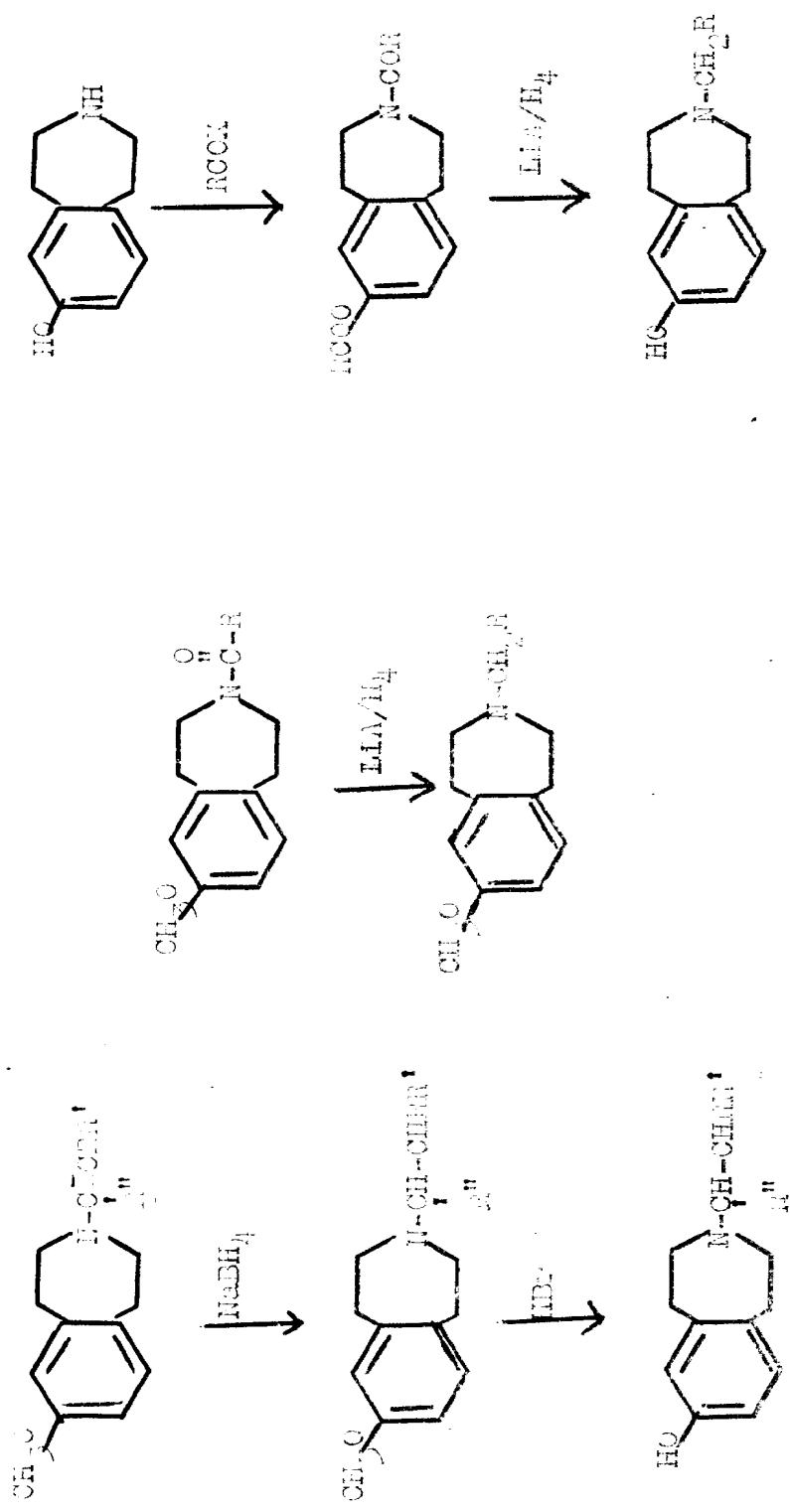
309834/1095

Reaktionschema B

Rezepte für  $\delta$ -substituierte Benzazepine



Reaktionsschema B (Fortsetzung)



309834/1095

BAD ORIGINAL

Beispiel 2

7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin (Demethylierung)

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin (15 g, 0,085 m) wurde mit 48 %iger wässriger Bromwasserstoffsäure (120 ml) 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Überschüssige Säure wurde im Vakuum verdampft und der verbleibende Feststoff mit Aceton gewaschen und filtriert; das Salz der Titelverbindung wurde erhalten, Gewicht = 19,5 g.

Das Salz wurde aus absolutem Ethanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 240 - 240° C.

Analyse berechnet für  $C_{10}H_{13}NO \cdot HBr$

C 49,19 H 5,78 Br 32,73 N 5,74

gefunden: C 49,15 H 6,00 Br 32,44 N 5,61

Das freie Amin wurde durch Behandlung des obigen Salzes in wässriger Lösung mit einer äquivalenten Menge Natriumhydroxid erhalten. Der feste Niederschlag wurde filtriert und aus Isopropanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 191 - 195° C.

Analyse berechnet für  $C_{10}H_{13}NO$  C 73,59 H 8,03 N 8,58

gefunden: C 73,34 H 8,05 N 8,71

Beispiel 3

$\beta$ -( $\beta$ , $\beta$ -Dimethylallyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin (Verfahren A)

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin (17,7 g, 0,1 m), Triäthylamin (10,1 g, 0,1 m), Benzol (200 ml) und Dimethylformamid (40 ml) wurden gemischt und bei Raumtemperatur gerührt. Innerhalb 15 Minuten wurden 1-Chlor- $\beta$ -methyl-2-buten (10,7 g, 0,107 m) tropfenweise hinzugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden gerührt, dann wurde Wasser (200 ml) zugegeben. Die

309834/1095

BAD ORIGINAL

Benzolschicht wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Benzol im Vakuum verdampft und ergab ein Öl, Gewicht = 20,5 g. Das Öl wurde durch Chromatographie auf Kieselgel und Elution mit Benzol:Methanol ( 10 : 1 ) gereinigt. Das reine Amin ( 15,7 g ) wurde in das salzsaure Salz überführt und aus Isopropanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 204 - 206,5° C.

Analyse berechnet für  $C_{16}H_{23}NO \cdot HCl$

	C 66,21	H 8,55	N 4,97	Cl 12,58
gefunden:	C 66,14	H 8,69	N 5,00	Cl 12,71

#### Beispiel 4

#### 2-( $\beta,\beta$ -Dimethylallyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H, $\beta$ -benzazepin (Verfahren C)

Triäthylamin ( 23,2 g, 0,23 m ) wurde zu einer Lösung von 7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H, $\beta$ -benzazepin-hydrobromid ( 23 g, 0,115 m ) in Dimethylformamid ( 120 ml ) gegeben, welche bei Raumtemperatur geführt wurde. Nach 5 Minuten wurde 1-Chlor- $\beta$ -methyl-2-buten ( 13,2 g, 0,127 m ) tropfenweise innerhalb 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden auf 50° C erwärmt. Wasser ( 200 ml ) wurde zugefügt und das Produkt durch Extraktion in Diäthyläther isoliert. Der Ätherextrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann der Äther verdampft, so dass sich ein Feststoff ergab. Der Feststoff wurde unter Cyclohexan verrieben, filtriert und ergab die Titelverbindung, Gewicht = 20 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus absolutem Methanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 254,5 - 256° C.

Analyse berechnet für  $C_{15}H_{21}NO \cdot HCl$

	C 67,30	H 8,25	N 5,23	Cl 13,24
gefunden:	C 67,40	H 8,34	N 5,252	Cl 13,33

309834/1095

Beispiel 5

3-Cyclopropylmethyl-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren B)

Eine Lösung von Cyclopropancarbonsäurechlorid ( 10 g, 0,0955 m ) in Tetrahydrofuran ( 50 ml ) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 13 g, 0,0735 m ) und Pyridin ( 6,9 g, 0,087 m ) in Tetrahydrofuran ( 100 ml ) bei 0° C innerhalb von 30 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser ( 200 ml ) wurde zugefügt und das Tetrahydrofuran im Vakuum verdampft. Das Amid wurde in Diäthyläther aufgenommen und die Ätherschicht mit 5 %iger Natriumhydroxid-Lösung und Chlorwasserstoffsäure ( 3 n ) gewaschen. Nach Trocknen des Ätherextraktes über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft und ergab das Amid.

Das Amid kann aus Cyclohexan umkristallisiert werden und gibt reines 3-Cyclopropylcarbonyl-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin, Schmelzpunkt 58 - 60° C.

Analyse berechnet für C<sub>15</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: C 73,44 H 7,81 N 5,71  
gefunden: C 73,69 H 7,79 N 5,99

Das Rohamid wurde in Tetrahydrofuran ( 100 ml ) gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid ( 2,5 g, 0,066 m ) in am Rückfluss siedendem Tetrahydrofuran ( 250 ml ) innerhalb 30 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde durch nacheinanderfolgende Zugabe von Wasser ( 2,5 ml ), 15 %iger Natriumhydroxid-Lösung ( 2,5 ml ) und Wasser ( 7,5 ml ) zersetzt. Die Tetrahydrofuran-Lösung wurde filtriert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum ergab das Amin als Öl, Gewicht = 13 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt, welches aus Isopropanol umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 222 - 223° C.

309834/1095

Analyse berechnet für  $C_{15}H_{21}NO \cdot HCl$ :

C 67,28 H 8,28 N 5,23 Cl 13,24

gefunden: C 66,98 H 8,16 N 5,08 Cl 13,00

Beispiel 6

$\beta$ -Cyclopropylmethyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,5-benzazepin  
(Verfahren D)

Triäthylamin (17,7 g, 0,175 m) wurde zu einer Lösung von 7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,5-benzazepin-hydrobromid (15 g, 0,053 m) in Dimethylformamid (50 ml) gegeben, welche bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach 5 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf 0° C abgekühlt und Cyclopropancarbonsäurechlorid (15 g, 0,124 m) tropfenweise innerhalb 10 Minuten zugefügt. Das Reaktionsgemisch wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (100 ml) wurde zum Reaktionsgemisch zugegeben und der Niederschlag mit Äthylacetat (500 ml) extrahiert. Der Äthylacetat-Extrakt wurde mit 10 %iger Natriumhydroxid-Lösung und Chlorwasserstoffsäure (3 n) gewaschen. Die Äthylacetat-Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft; es ergab sich das Rohamid, Gewicht = 14 g. Das Amid wurde aus Diisopropyläther umkristallisiert, Schmelzpunkt 87 - 89° C.

Analyse berechnet für  $C_{18}H_{21}NO_3$ : C 72,21 H 7,07 N 4,60

gefunden: C 72,43 H 6,95 N 4,62

Eine Lösung von  $\beta$ -Cyclopropylcarbonyl-7-cyclopropylcarbonyloxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,5-benzazepin (12 g, 0,06 m) in Tetrahydrofuran (200 ml) wurde tropfenweise zu einer Suspension von Lithium-aluminiumhydrid (5 g, 0,132 m) in Tetrahydrofuran (500 ml) bei Raumtemperatur innerhalb 30 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 18 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Äthylacetat (50 ml) wurde vorsichtig zugegeben, wonach eine gesättigte wässrige Lösung (750 ml) von Ammoniumtartrat folgte. Das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde gerührt. Es bildeten sich zwei

309834/1095

BAD ORIGINAL

Schichten; die Tetrahydrofuran-Schicht wurde abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand in Chloroform gelöst. Die Chloroform-Lösung wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Chloroforms im Vakuum ergab die Titelverbindung als Festkörper, Gewicht = 12 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt, welches aus Isopropanol umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 220 - 222° C.

Analyse berechnet für  $C_{14}H_{19}NO \cdot HCl$

C 66,24 H 7,94 N 5,52 Cl 13,97

gefunden: C 66,13 H 7,74 N 5,50 Cl 13,89

### Beispiel 7

#### 3-Cyclobutylmethyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (Verfahren D)

Triäthylamin ( 27,8 g, 0,275 m ) wurde zu einer Lösung von 7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrobromid ( 19,5 g, 0,08 m ) in Dimethylformamid ( 90 ml ) gegeben, welche bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach 5 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf 0° C abgekühlt und Cyclobutancarbonsäurechlorid ( 22 g, 0,186 m ) tropfenweise innerhalb 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur 3 Stunden gerührt. Wasser ( 200 ml ) wurde zum Reaktionsgemisch zugefügt und der Niederschlag mit Äthylacetat ( 400 ml ) extrahiert. Der Äthylacetat-Extrakt wurde mit Chlorwasserstoffsäure ( 3 n ) und Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die Äthylacetat-Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft; es ergab sich das Rohamid, Gewicht = 26 g. Das Amid wurde aus Diisopropyläther umkristallisiert, Schmelzpunkt 96 - 98° C.

Analyse berechnet für  $C_{25}H_{25}NO_3$  : C 73,36 H 7,70 N 4,28  
gefunden: C 73,60 H 7,64 N 4,50

309834/1095

Eine Lösung von  $\beta$ -Cyclobutylcarbonyl-7-cyclobutylcarbonyloxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin ( 18 g, 0,055 m ) in Tetrahydrofuran ( 200 ml ) wurde tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid ( 5 g, 0,132 m ) in Tetrahydrofuran ( 500 ml ) bei Raumtemperatur innerhalb 30 Minuten gegeben.

Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Äthylacetat ( 50 ml ) wurde vorsichtig zugegeben, wonach eine gesättigte wässrige Lösung ( 500 ml ) von Ammoniumtartrat folgte. Das Reaktionsgemisch wurde eine weitere Stunde gerührt. Es bildeten sich zwei Schichten; die Tetrahydrofuran-Schicht wurde abgetrennt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand in Chloroform gelöst. Die Chlroform-Lösung wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Chloroforms im Vakuum ergab einen halbfesten Körper, welcher unter Diäthyläther verrrieben und filtriert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben, Gewicht = 9,5 g.

Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt, welches aus Methanol: Diäthyläther umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 252 - 254° C.

Analyse berechnet für  $C_{15}H_{21}NO \cdot HCl$ :

C 67,30 H 8,28 N 5,23 Cl 15,24

gefunden: C 67,03 H 8,06 N 5,40 Cl 15,00

Beispiel 8

$\beta$ -Cyclopentylmethyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin  
(Verfahren D)

Triäthylamin ( 19,4 g, 0,191 m ) wurde zu einer Lösung von 7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin-hydrobromid ( 12 g, 0,049 m ) in Dimethylformamid ( 60 ml ) gegeben, welche bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach 5 Minuten wurde das Reaktionsgemisch auf 0° C abgekühlt und Cyclopentancarbonsäurechlorid ( 15,6 g, 0,117 m ) tropfenweise innerhalb von 5 Minuten zugefügt. Das Reaktionsge-

misch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (200 ml) wurde zugegeben und der Niederschlag mit Äthylacetat (300 ml) extrahiert. Der Äthylacetat-Extrakt wurde mit Chlorwasserstoff-säure (3 n) und Natriumcarbonat-Lösung gewaschen. Die Äthylacetat-Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft und ergab den Rohamidester als Öl, Gewicht = 17,5 g.

Das obige Öl (17,5 g, 0,049 m) wurde in Tetrahydrofuran (150 ml) gelöst und die Lösung tropfenweise zu einer Suspension von Lithium-aluminiumhydrid (3 g, 0,079 m) in Tetrahydrofuran (400 ml) bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 17 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Komplex wurde durch nacheinanderfolgende Zugabe von Wasser (3 ml), 15%iger Natriumhydroxid-Lösung (3 ml) und Wasser (9 ml) zerstellt. Die erhaltene Emulsion wurde mit Kohlendioxid behandelt, bis ein pH-Wert = 3,5 erreicht war. Die Tetrahydrofuran-Lösung wurde von den Salzen abfiltriert, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Das erhaltene Öl wurde in am Rückfluss siedendem Diisopropyläther (100 ml) gelöst, aus welchem sich die Titelverbindung beim Abkühlen als kristalliner Feststoff abschied, Gewicht = 8 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt, welches aus absolutem Äthanol umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 263 - 265° C.

Analyse berechnet für  $C_{16}H_{23}NO \cdot HCl$ :

C 68,21 H 8,58 N 4,97 Cl 12,58

gefunden: C 68,02 H 8,49 N 4,92 Cl 12,58

### Beispiel 9

#### 3-Allyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

##### (Verfahren C)

Triäthylamin (8,25 g, 0,082 m) wurde zu einer Lösung von 7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrobromid (10 g,

309834/1095

BAD ORIGINAL

0,041 m ) in Dimethylformamid ( 55 ml ) gegeben, welche bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach 5 Minuten wurde Allylbromid ( 4,96 g, 0,041 m ) tropfenweise innerhalb 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser ( 100 ml ) wurde zugefügt und das Produkt durch Extraktion mit Äthylacetat isoliert. Die Äthylacetat-Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft, um die Titelverbindung als Feststoff zu erhalten, Gewicht = 6,4 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt, welches aus Isopropanol umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 176 - 178° C.

Analyse berechnet für  $C_{15}H_{17}NO \cdot HCl$ :

C 65,13 H 7,57 N 5,84 Cl 14,79

gefunden: C 64,82 H 7,37 N 5,59 Cl 14,71

Beispiel 10

3-Cyclopentylmethyl-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (Verfahren B)

Eine Lösung von Cyclopentancarbonsäurechlorid ( 9 g, 0,068 m ) in Benzol ( 20 ml ) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 10 g, 0,056 m ) und Triäthylamin ( 5,65 g, 0,056 m ) in Benzol ( 100 ml ) bei 0° C innerhalb 10 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser ( 50 ml ) wurde zugefügt und der Benzol-Extrakt abgetrennt. Der Benzol-Extrakt wurde mit Chlorwasserstoffsäure ( 3 n ) und Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Benzols im Vakuum ergab das Amid als Öl, Gewicht = 15 g.

Das Rohamid wurde in Tetrahydrofuran ( 60 ml ) gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid ( 2,12 g, 0,056 m ) in Tetrahydrofuran ( 90 ml ) innerhalb 30 Minuten bei Raumtemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Komplex wurde durch nacheinander-

folgende Zugabe von Wasser ( 2,1 ml ), 15 %iger Natriumhydroxid-Lösung ( 2,1 ml ) und Wasser ( 6,3 ml ) zersetzt. Die Tetrahydrofuran-Lösung wurde filtriert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum ergab das Amin als Öl, welches in das Hydrochlorid-Salz überführt wurde, Gewicht = 14,4 g. Das Salz wurde aus Isopropanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 250 - 252° C.

Analyse berechnet für  $C_{17}H_{25}NO \cdot HCl$ :

C 69,03 H 8,86 N 4,74 Cl 11,99

gefunden: C 68,87 H 8,71 N 4,98 Cl 11,90

### Beispiel 11

#### 3-Cyclobutylmethyl-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (Verfahren B)

Eine Lösung von Cyclobutancarbonsäurechlorid ( 8,05 g, 0,068 m ) in Benzol ( 20 ml ) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 10 g, 0,056 m ) und Triäthylamin ( 5,65 g, 0,056 m ) in Benzol ( 100 ml ) bei 0° C innerhalb 10 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser ( 50 ml ) wurde hinzugefügt und der Benzol-Extrakt abgetrennt. Der Benzol-Extrakt wurde mit Chlorwasserstoffsäure ( 3 n ) und Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Benzols im Vakuum ergab das Amid als Öl.

Das Rohamid wurde in Tetrahydrofuran ( 60 ml ) gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid ( 2,12 g, 0,056 m ) in Tetrahydrofuran ( 90 ml ) innerhalb 30 Minuten bei Raumtemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Komplex wurde durch nacheinanderfolgende Zugabe von Wasser ( 2,1 ml ), 15 %iger Natriumhydroxid-Lösung ( 2,1 ml ) und Wasser ( 6,3 ml ) zersetzt. Die Tetrahydrofuran-Lösung wurde filtriert und über Magnesiumsulfat getrocknet.

309834/1095

Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum ergab das Amin als Öl, welches in das Hydrochlorid-Salz überführt wurde, Gewicht = 14,2 g. Das Salz wurde aus Isopropanol: Methanol ( 10 : 1 ) umkristallisiert, Schmelzpunkt 235 - 236° C.

Analyse berechnet für  $C_{16}H_{23}NO \cdot HCl$ :

C	68,21	H	8,58	N	4,97	Cl	12,58	
gefunden:	C	67,95	H	8,64	N	5,09	Cl	12,64

Beispiel 12

3-Allyl-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren A)

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 5 g, 0,0282 m ), Triäthylamin ( 2,85 g, 0,0282 m ), Benzol ( 30 ml ) und Dimethylformamid wurden gemischt und bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 3-Brompropen ( 3,42 g, 0,0282 m ) in Benzol ( 20 ml ) wurde tropfenweise innerhalb 10 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde Wasser zugegeben ( 60 ml ). Die Benzolschicht wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen, nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Benzol im Vakuum verdampft und ergab die Titelverbindung als Öl. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt, Gewicht = 6,2 g. Das Salz wurde aus Methyläthylketon:Methanol ( 10 : 1 ) umkristallisiert, Schmelzpunkt 196 - 199° C.

Analyse berechnet für  $C_{14}H_{19}NO \cdot HCl$ :

C	66,24	H	7,94	N	5,52	Cl	13,97	
gefunden:	C	66,49	H	8,11	N	5,67	Cl	14,15

Beispiel 13

7-Hydroxy-3-(2-methylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren C)

Triäthylamin ( 8,25 g, 0,082 m ) wurde zu einer Lösung von 7-

309834 / 1095

Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrobromid (10 g, 0,041 m) in Dimethylformamid (50 ml) gegeben, welche bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach 5 Minuten wurde Methallylchlorid (3,72 g, 0,041 m) tropfenweise innerhalb 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf 50° C erwärmt und 3 Stunden gerührt. Wasser (100 ml) wurde zugegeben und das Produkt durch Extraktion mit Äthylacetat isoliert. Die Äthylacetat-Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft; es ergab sich die Titelverbindung als Festkörper, welcher in das Hydrochlorid-Salz überführt wurde, Gewicht = 8,5 g. Das Salz wurde aus Isopropanol: Methanol (4 : 1) umkristallisiert, Schmelzpunkt 219 - 221° C.

Analyse berechnet für  $C_{14}H_{19}NO \cdot HCl$ :

C 66,24 H 7,94 N 5,52 Cl 13,97

gefunden: C 66,01 H 7,72 N 5,49 Cl 13,82

#### Beispiel 14

#### 7-Methoxy-3-propargyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (Verfahren A)

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (5 g, 0,0282 m), Triäthylamin (2,85 g, 0,0282 m), Dimethylformamid (10 ml) und Benzol (40 ml) wurden gemischt und bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 3-Brompropin (3,45 g, 0,029 m) in Benzol (20 ml) wurde innerhalb von 5 Minuten tropfenweise zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, dann wurde Wasser (60 ml) hinzugefügt. Die Benzolschicht wurde abgetrennt und mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Benzol im Vakuum verdampft und ergab die Titelverbindung als Öl. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt, Gewicht = 6,3 g. Das Salz wurde aus Methyläthylketon: Methanol (10 : 1) umkristallisiert, Schmelzpunkt 194 - 195° C.

Analyse berechnet für  $C_{14}H_{17}NO \cdot HCl$ :

C 66,77 H 7,20 N 5,56 Cl 14,08

gefunden: C 66,68 H 7,29 N 5,43 Cl 14,09

309834/1095

Beispiel 15

7-Hydroxy-3-propargyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren C)

Triäthylamin ( 8,7 g, 0,0864 m ) wurde zu einer Lösung von 7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrobromid ( 10,54 g, 0,0432 m ) in Dimethylformamid ( 50 ml ) gegeben, welche bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach 5 Minuten wurde 3-Brompropin ( 5,16 g, 0,0432 m ) tropfenweise innerhalb von 5 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser ( 100 ml ) wurde hinzugefügt und das Produkt durch Extraktion mit Äthylacetat isoliert. Die Äthylacetat-Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft und ergab die Titelverbindung als Festkörper, welcher in das Hydrochlorid-Salz überführt wurde, Gewicht = 11,3 g. Das Salz wurde aus Isopropanol:Methanol ( 1 : 1 ) umkristallisiert, Schmelzpunkt 201 - 202° C.

Analyse berechnet für  $C_{13}H_{15}NO \cdot HCl$ :

C	65,69	H	6,79	N	5,89	Cl	14,92
gefunden:	C 65,39	H 6,98	N 6,01	Cl	15,16		

Beispiel 16

7-Methoxy-3-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 10, g, 0,0565 m ) wurde in einer Lösung von Formalin ( 24 ml ) und Ameisensäure ( 28 ml ) gelöst und 6 Stunden am Rückfluss erhitzt. Nach 16-stündigem Stehen bei Raumtemperatur wurden die Lösungsmittel im Vakuum verdampft und der Rückstand mit 10 %iger Natriumhydroxid-Lösung und Diäthyläther ausgeschüttelt. Der Ätherextrakt wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Äthers im Vakuum ergab die Titelverbindung als Öl, welches in das

Hydrochlorid-Salz überführt wurde, Gewicht = 10,0 g. Das Salz wurde aus Methyläthylketon: Methanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 188 - 190° C.

Analyse berechnet für  $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$ :

C 63,29 H 7,97 N 6,15 Cl 15,57

gefunden: C 63,16 H 7,74 N 6,08 Cl 15,80

Beispiel 17

7-Hydroxy-3-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

7-Methoxy-3-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (16 g, 0,0837 m) wurde in 48 %iger wässriger Bromwasserstoffsäure (120 ml) gelöst und 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Überschüssige Säure und Wasser wurden im Vakuum verdampft. Der feste Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung basisch gemacht. Das ausgefallene Produkt wurde in Äthylacetat aufgenommen. Die Äthylacetat-Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft, um die Titelverbindung als Festkörper zu erhalten, der aus Diisopropyläther: Methanol umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 142 - 146° C, Gewicht = 11 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt, Gewicht = 10,8 g. Das Salz wurde aus Methanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 244 - 248° C.

Analyse berechnet für  $C_{11}H_{15}NO \cdot HCl$ :

C 61,81 H 7,55 N 6,56 Cl 16,59

gefunden: C 61,81 H 7,62 N 6,47 Cl 16,72

Beispiel 18

3-Äthyl-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren B)

Eine Lösung von Acetylchlorid (13,4 g, 0,170 m) in Benzol (50 ml)

309834/1095

BAD ORIGINAL

wurde tropfenweise zu einer Lösung von 7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 23,0 g, 0,134 m ) und Pyridin ( 13,7 g, 0,174 m ) in Benzol ( 200 ml ) bei Raumtemperatur innerhalb 15 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser ( 100 ml ) wurde hinzugefügt, und der Benzolextrakt wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Benzols im Vakuum ergab einen Festkörper, welcher aus Diisopropyläther ( 150 ml ) kristallisierte, Schmelzpunkt 90 - 91° C, Gewicht = 26 g.

Analyse berechnet für  $C_{13}H_{17}NO_2$ :

C 71,20 H 7,82 N 6,39

Gefunden: C 71,25 H 7,87 N 6,26

Eine Lösung von 3-Acetyl-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 16,0 g, 0,075 m ) in Tetrahydrofuran ( 50 ml ) wurde tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid ( 3,0 g, 0,079 m ) in Tetrahydrofuran ( 200 ml ) innerhalb von 30 Minuten bei Raumtemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde dann 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Der Komplex wurde durch nacheinanderfolgende Zugabe von Wasser ( 3 ml ), 15 %iger Natriumhydroxidlösung ( 3 ml ) und Wasser ( 9 ml ) zersetzt. Die Tetrahydrofuranlösung wurde filtriert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum ergab das Amin als Öl, welches in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Methanol:Diäthyläther ( 1 : 1 ) umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 219 - 221° C, Gewicht = 12,5 g.

Analyse berechnet für  $C_{13}H_{19}NO \cdot HCl$ :

C 64,58 H 8,34 N 5,79 Cl 14,66

gefunden: C 64,55 H 8,52 N 5,91 Cl 14,63

#### Beispiel 19

3-Athyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren B)

309834/1095

BAD ORIGINAL

3-Äthyl-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 15 g, 0,073 m ) wurde in 48 %iger wässriger Bromwasserstoffsäure ( 250 ml ) gelöst und 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die überschüssige Säure und Wasser wurden im Vakuum verdampft. Der feste Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung basisch gemacht. Das ausgefallene Produkt wurde in Chloroform extrahiert. Die Chloroform-Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft, um die Titelverbindung als Festkörper zu erhalten, welcher aus 50 %igem wässrigem Äthanol umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 168 - 171° C, Gewicht = 11,3 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Methanol:Diäthyläther ( 1 : 1 ) umkristallisiert, Schmelzpunkt 247 - 250° C, Gewicht = 11,2 g.

Analyse berechnet für  $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$ :

C	63,29	H	7,97	N	6,15	Cl	15,57
gefunden:	C 63,51	H 7,87	N 6,01	Cl 15,80			

#### Beispiel 20

##### 7-Methoxy-3-n-propyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (Verfahren B)

Eine Lösung von Propionylchlorid ( 6,5 g, 0,07 m ) in Tetrahydrofuran ( 20 ml ) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 12 g, 0,0676 m ) und Triäthylamin ( 7,04 g, 0,07 m ) in Tetrahydrofuran ( 100 ml ) bei 0° C innerhalb 15 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser ( 100 ml ) wurde hinzugefügt und das Tetrahydrofuran im Vakuum verdampft. Der wässrige Rückstand wurde in Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetat-Extrakt wurde mit Chlorwasserstoffsäure ( 3 n ) und 10 %iger Natriumhydroxidlösung gewaschen. Nach Trocknen der Äthylacetat-Schicht über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, um das Amid als Öl zu erhalten.

309834/1095

Das Rohamid wurde in Tetrahydrofuran ( 50 ml ) gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid ( 2,56 g, 0,0676 m ) in Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur innerhalb von 30 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Der Komplex wurde durch nacheinanderfolgende Zugabe von Wasser ( 2,56 ml ), 15 %iger Natriumhydroxidlösung ( 2,56 ml ) und Wasser ( 7,68 ml ) zersetzt. Die Tetrahydrofuranlösung wurde filtriert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum ergab die Titelverbindung als Öl, Gewicht = 14 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Methyläthylketon umkristallisiert, Schmelzpunkt 208 - 210° C.

Analyse berechnet für  $C_{14}H_{21}NO \cdot HCl$ :

C	65,73	H	8,67	N	5,43	Cl	13,86
gefunden:	65,69	H	8,67	N	5,54	Cl	13,92

### Beispiel 21

#### 7-Hydroxy-3-n-propyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (Verfahren B)

7-Methoxy-3-n-propyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 15 g, 0,059 m ) wurde in 40 %iger wässriger Bromwasserstoffsäure ( 100 ml ) gelöst und 3 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die überschüssige Säure und Wasser wurden im Vakuum verdampft. Der feste Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit gesättigter Natriumcarbonatlösung basisch gemacht. Das ausgefallene Produkt wurde in Äthylacetat extrahiert. Der Äthylacetat-Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft, um einen Festkörper zu erhalten, der unter Diisopropyläther verrrieben und filtriert wurde. Schmelzpunkt 146 - 148° C, Gewicht = 9 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Isopropanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 203 - 212° C.

Analyse berechnet für  $C_{15}H_{15}NO \cdot HCl$ :

C	64,58	H	8,34	N	5,72	Cl	14,66
---	-------	---	------	---	------	----	-------

gefunden: C 64,68 H 8,38 N 5,53 Cl 14,60

Beispiel 22

7-Methoxy-3-phenethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren B)

Eine Lösung von Phenacylchlorid (15,5 g, 0,10 m) in Chloroform (25 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (14,6 g, 0,08 m) und Pyridin (9,25 g, 0,12 m) in Chloroform (100 ml) bei 0° C innerhalb von 45 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser (300 ml) wurde hinzugefügt und der Chloroform-Extrakt abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Chloroforms im Vakuum ergab einen Festkörper, welcher unter Isopropanol verrieben und filtriert wurde, um das Rohamid zu erhalten, Schmelzpunkt 35,5 - 86,5° C, Gewicht = 11,4 g. Das Amid wurde aus Isopropanol:Diisopropyläther (3 : 1) umkristallisiert, Schmelzpunkt 86,5 - 87,5° C.

Analyse berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> C 77,26 H 7,17 N 4,74  
gefunden: C 77,25 H 6,93 N 4,90

Eine Lösung von 7-Methoxy-3-phenylacetyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (10,25 g, 0,034 m) in Tetrahydrofuran (45 ml) wurde tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (3,0 g, 0,079 m) in Diäthyläther (75 ml) innerhalb 1 Stunde bei Raumtemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Der Komplex wurde durch auf nacheinanderfolgende Zugabe von Wasser (3 ml), 15 %iger Natriumhydroxidlösung (3 ml) und Wasser (9 ml) zersetzt. Die Lösung wurde von den Salzen abfiltriert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung der Lösungsmittel im Vakuum ergab das Amin als Öl, Gewicht = 9,8 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Isopropanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 206,5 - 207,5° C.

309834/1095

BAD ORIGINAL

Analyse berechnet für  $C_{19}H_{23}NO \cdot HCl$ :  
 C 71,76 H 7,92 N 4,59 Cl 11,18  
 gefunden: C 71,80 H 7,61 N 4,41 Cl 11,15

Beispiel 23

7-Hydroxy-3-phenäthyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren B)

7-Methoxy-3-phenäthyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 9,8 g, 0,034 m ) wurde in 48 %iger wässriger Bromwasserstoffsäure (100 ml) gelöst und 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die überschüssige Säure und Wasser wurden im Vakuum verdampft. Der feste Rückstand wurde in Wasser gelöst und mit gesättigter Natriumcarbonat-Lösung basisch gemacht. Der ausgefallene Festkörper wurde filtriert und getrocknet, Gewicht = 9 g. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Wasser umkristallisiert, Schmelzpunkt 100 - 102° C, Gewicht = 7 g.

Analyse berechnet für  $C_{18}H_{21}NO \cdot HCl$ :  
 C 71,15 H 7,30 N 4,61 Cl 11,67  
 gefunden: C 71,10 H 7,25 N 4,90 Cl 11,58

Beispiel 24

7-Methoxy-2-(1-methyl-2-phenyläthyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren F)

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 13 g, 0,0735 m ), 1-Phenyl-2-propanon ( 11 g, 0,082 m ) und p-Toluolsulfonsäure ( 0,3 g ) wurden in Toluol ( 100 ml ) gelöst und 64 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Toluol wurde über einen Soxhlet-Extraktor kondensiert, der Molekularsiebe ( Typ 4A ) enthielt und mit einer "Dean and Stark"-Apparatur verbunden war. Die Toluol-lösung wurde mit absolutem Methanol verdünnt ( 200 ml ) und auf 10° C gekühlt.

309834/1095

BAD ORIGINAL

Natriumborhydrid ( 10 g, 0,26 m ) wurde portioneweise zum gerührten Reaktionsgemisch innerhalb von 15 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser ( 500 ml ) wurde vorsichtig hinzugefügt. Die Toluol-Schicht wurde abgetrennt und die wässrige Lösung weiter mit Diäthyläther ( 300 ml ) extrahiert. Die vereinigten Äther- und Toluol-Extrakte wurden mit Wasser gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung der Lösungsmittel im Vakuum ergab ein Öl, Gewicht = 22 g. Das Öl wurde durch Chromatographie auf Kieselgel gereinigt. Elution der Säule mit Methanol:Benzol ( 1 : 9 ) ergab die Titelverbindung als Öl, welche in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Aceton:Diäthyläther ( 1 : 1 ) umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 172 - 182° C, Gewicht = 12,5 g. Das Salz wurde aus Aceton umkristallisiert, Schmelzpunkt 179 - 182° C, Gewicht = 7 g.

Analyse berechnet für  $C_{20}H_{25}NO \cdot HCl$ :

C	72,58	H	7,90	N	4,22	Cl	10,68
gefunden:	C 72,61	H 7,86	N 4,30	Cl 10,61			

### Beispiel 25

#### 7-Hydroxy-3-(1-methyl-2-phenyläthyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3- -benzazepin

7-Methoxy-3-(1-methyl-2-phenyläthyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-  
-benzazepin-hydrochlorid ( 13,0 g, 0,039 m ) wurde in 48 %iger  
wässriger Bromwassersstoffssäure ( 180 ml ) suspendiert und 7 Stun-  
den unter kräftigem Rühren am Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte  
Reaktionsgemisch wurde filtriert und die Fällung mit Wasser und  
Aceton gewaschen, Schmelzpunkt 240 - 250° C, Gewicht = 13,5 g.  
Der Festkörper wurde in Dimethylformamid: Wasser ( 50 ml : 1 Liter )  
gelöst und mit Natriumhydroxidlösung ( 50 %, 3,12 g ) versetzt.  
Die ausgefallene klebrige Masse wurde mit Chloroform aufgenommen  
und die Chloroform-Lösung über Magnesiumsulfat getrocknet. Ver-  
dampfung des Chloroforms im Vakuum ergab die Titelverbindung als

309834/1095

BAD ORIGINAL

Ül. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Methanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 273 - 275° C (Zero.), Gewicht 1,8 g.

Analysen berechnet für C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>NO · HCl:

C 74,30	H 7,11	N 4,81	Cl 11,17	
gefunden:	C 74,30	H 7,11	N 4,71	Cl 11,17

### Beispiel 26

#### 2-(p-Aminophenethyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ , $\beta$ -benzazepin (Verfahren E)

Eine Lösung von p-Nitrophenylsäure (11,7 g, 0,044 M) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde zu einer Lösung von 7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ , $\beta$ -benzazepin (10,5 g, 0,056 M) in Tetrahydrofuran (50 ml) bei Raumtemperatur gegeben. Eine Lösung von Dicyclohexylcarbodiimid (14,5 g, 0,076 M) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde sofort zu dem Reaktionsgemisch gegeben und das Rühren 4 Stunden fortgesetzt. Essigsäure (10 ml) wurde zum Reaktionsgemisch gegeben und dann die Feststoffe durch Filtration entfernt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand mit Diäthyläther (150 ml) und Benzol (150 ml) behandelt. Die unlöslichen Feststoffe wurden durch Filtration entfernt und mit Benzol (200 ml) gewaschen. Die Feststoffe wurden in Tetrahydrofuran (250 ml) gelöst und von einer kleinen Menge Dicyclohexyl-harnstoff abfiltriert. Der Benzol:Äther-Extrakt wurde mit Kaliumcarbonat-Lösung und Chlorwasserstoffsäure (3 n) gewaschen. Der Tetrahydrofuran-Extrakt wurde mit Kaliumcarbonat-Lösung gewaschen. Die Extrakte wurden vereinigt und im Vakuum verdampft und ergaben das Rohamid, Gewicht = 25 g. Das Rohamid wurde in Methanol (200 ml) gelöst und bei 4,21 kp/cm<sup>2</sup> über Platinoxid (1 g) hydriert. Die Wasserstoffaufnahme hörte nach 20 Minuten mit einem Druckabfall von 1,10 kp/cm<sup>2</sup> auf. Der Katalysator wurde durch Filtration entfernt und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde in Chlorwasserstoffsäure (0,5 n, 1500 ml) gelöst und von Ungelösten abfiltriert. Die saure Lösung

wurde mit Äther gewaschen und dann mit Natriumhydroxid-Lösung basisch gemacht. Das ausgefallene Produkt wurde mit Chloroform extrahiert. Der Chloroform-Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft, um das Rohaminoamid zu ergeben, Gewicht = 22,5 g. Das Aminoamid wurde in Tetrahydrofuran ( 150 ml ) gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid ( 5 g, 0,0132 m ) in Diäthyläther ( 175 ml ) mit einer solchen Geschwindigkeit gegeben, dass ein leichter Rückfluss gehalten blieb. Das Reaktionsgemisch wurde 21 Stunden am Rückfluss erhitzt. Der Komplex wurde durch nacheinanderfolgende Zugabe von Wasser ( 5 ml ), 15 %iger Natriumhydroxid-Lösung ( 5 ml ) und Wasser ( 15 ml ) zersetzt. Die Lösungsmittel wurden filtriert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung der Lösungsmittel im Vakuum ergab ein Öl, welches in das Dihydrochlorid-Salz überführt und aus Methanol umkristallisiert wurde, um das Dihydrochlorid der Titelverbindung zu ergeben, Schmelzpunkt 264,5 - 265,5° C, Gewicht = 11,1 g.

Analyse berechnet für  $C_{19}H_{24}N_2O \cdot 2 HCl$ :

C 61,79 H 7,10 N 7,59 Cl 19,20

gefunden: C 61,63 H 6,86 N 7,61 Cl 19,45

### Beispiel 27

#### 3-(p-Aminophenäthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (Verfahren E)

3-(p-Aminophenäthyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-dihydrochlorid ( 11,3 g, 0,0306 m ) wurde in 48 %iger wässriger Bromwasserstoffsäure ( 175 ml ) suspendiert und 2 Stunden am Rückfluss erhitzt. Die überschüssige Säure und Wasser wurden im Vakuum entfernt. Der zurückbleibende Festkörper wurde in Wasser ( 250 ml ) gelöst und mit Kaliumcarbonat-Lösung basisch gemacht. Der ausgefallene Feststoff wurde filtriert und getrocknet. Der Feststoff wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Methanol:Diäthyläther ( 1 : 2 ) umkristallisiert, Schmelzpunkt 309,5 - 311,5° C, Gewicht = 8,7 g.

309834/1095

© AD ORIGINAL

Analyse berechnet für  $C_{18}H_{22}N_2O \cdot 2 HCl$ :  
 C 60,64 H 6,81 N 7,39 Cl 19,95  
 gefunden: C 60,62 H 7,03 N 8,06 Cl 19,85

Beispiel 28

7-Methoxy-3-(3-phenylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren A)

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (10 g, 0,0564 m), Triethylamin (5,65 g, 0,0564 m), Dimethylformamid (20 ml) und Benzol (80 ml) wurden gemischt und bei Raumtemperatur gerührt. Eine Lösung von 3-Chlorpropenylbenzol (8,6 g, 0,0564 m) in Benzol (30 ml) wurde tropfenweise innerhalb von 5 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden gerührt und dann mit Wasser (200 ml) versetzt. Die Benzolschicht wurde abgetrennt und dann mit Wasser gewaschen. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Benzol im Vakuum verdampft und ergab ein Öl. Das Öl wurde durch Chromatographie auf Kieselgel und Elution mit Benzol: Methanol (4 : 1) gereinigt. Das reine Amin (10,1 g) wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Methyläthylketon : Methanol (15 : 1) umkristallisiert, Schmelzpunkt 193 - 200° C, Gewicht = 9,4 g.

Analyse berechnet für  $C_{20}H_{25}NO \cdot HCl$ :  
 C 72,81 H 7,33, N 4,25 Cl 10,75  
 gefunden: C 72,79 H 7,39 N 4,20 Cl 10,84

Beispiel 29

7-Hydroxy-3-(3-phenylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin  
(Verfahren C)

Triethylamin (8,15 g, 0,082 m) wurde zu einer Lösung von 7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrobromid (10 g, 0,041 m) in Dimethylformamid (35 ml) gegeben. Nach 5 Minuten wurde 3-Chlor-

propenylbenzol ( 6,25 g, 0,041 m ) tropfenweise innerhalb von 15 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser wurde hinzugefügt und das Produkt durch Extraktion mit Äthylacetat isoliert. Der Äthylacetat-Extrakt wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel im Vakuum verdampft, um die Titelverbindung als Feststoff zu erhalten, welcher aus Diisopropyläther:Methanol ( 5 : 1 ) umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 158 - 159° C, Gewicht = 8,1 g.

Analyse berechnet für  $C_{19}H_{21}NO$ : C 81,68 H 7,58 N 5,01  
gefunden: C 81,63 H 7,87 N 5,23

### Beispiel 30

#### 7-Hydroxy-3-(trans-2-phenylcyclopropylmethyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin (Verfahren D)

Triäthylamin ( 15,5 g, 0,154 m ) wurde zu einer Lösung von 7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrobromid ( 12,5 g, 0,0512 m ) in Dimethylformamid ( 100 ml ) gegeben, welche bei Raumtemperatur gerührt wurde. Nach 5 Minuten wurde trans-2-Phenylcyclopropancarbonsäurechlorid ( 18,45 g, 0,1024 m ) tropfenweise innerhalb von 20 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Äthylacetat ( 400 ml ) und Wasser ( 200 ml ) verdünnt. Der Äthylacetat-Extrakt wurde mit Chlorwasserstoffsäure ( 3 n ) und Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die Äthylacetat-Schicht wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft, um eine klebrige Masse zu erhalten, Gewicht = 18 g. Dieses Material wurde in Tetrahydrofuran ( 100 ml ) gelöst und die Lösung tropfenweise zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid ( 3,9 g, 0,1024 m ) in Tetrahydrofuran ( 100 ml ) innerhalb 30 Minuten bei Raumtemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Äthylacetat ( 15 ml ) wurde vorsichtig zugegeben, wonach eine gesättigte wässrige Lösung von Ammoniumtartrat (200ml)

309834/1095

BAD ORIGINAL

folgte. Die Tetrahydrofuran-Schicht wurde abgetrennt und im Vakuum verdampft. Der Rückstand wurde durch azeotrope Destillation mit Benzol ( 750 ml ) getrocknet und dann der Festkörper unter Aceton verrieben und filtriert, um die Titelverbindung zu erhalten, Gewicht = 12,55 g. Das Amin wurde aus Methanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 150 - 152° C, Gewicht 10,7 g.

Analyse berechnet für  $C_{20}H_{22}NO$ : C 71,37 H 7,50 N 4,77  
gefunden: C 71,73 H 7,50 N 4,77

Beispiel 31

3-( $\beta$ -Acetoxyethyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin ( 1 g, 0,008 M ) und Äthylchlorid ( 4 g, 0,031 M ) wurden bei -40° C in Methanol gelöst. Die Lösung wurde gefüllt, so dass die Temperatur innerhalb von 4 Stunden auf Raumtemperatur anstieg. Das überschüssige Äthylchlorid und Lösungsmittel wurden im Vakuum verdampft; ein Öl wurde erhalten. Das Öl kann als milchigopakluer Kristallisiert werden und ergibt 3-( $\beta$ -Hydroxyethyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin, Schmelzpunkt 75 - 76° C.

Analyse berechnet für  $C_{17}H_{17}NO_2$ : C 70,53 H 5,65 N 1,93  
gefunden: C 70,54 H 5,63 N 1,93

Der Rohalkohol wurde in Pyridin ( 25 ml ) gelöst und die Lösung auf 10° C gekühlt. Acetanhydrid ( 3 ml ) wurde hinzugefügt und das Reaktionsgemisch 16 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Verdampfung des Pyridins und Acetanhydrids ergab eine klebrige Masse, welche in Wasser gelöst wurde. Die Lösung wurde mit Natriumcarbonat-Lösung basisch gemacht, und das ausgefällte Öl mit Diäthyläther extrahiert. Verdampfung des Äthers ergab ein Öl, welches ein Gemisch aus dem geforcierten Ester und dem Alkohol war. Das Öl wurde in Benzol gelöst, und Acetylchlorid ( 1 ml ) wurde hinzugegeben. Nach 3 Stunden bei Raumtemperatur wurde das Lösungs-

mittel im Vakuum verdampft und der Rückstand im Diethylether suspendiert und mit Chlorwasserstoff behandelt. Das ausgetriebene Hydrochlorid-Salz wurde abfiltriert und aus Methylalkohol umkristallisiert, Schmelzpunkt 155 - 157° C, Gewicht = 3 g.

Analyse berechnet für  $C_{15}H_{21}NO_2 \cdot HCl$ :

C 50,07 H 7,46 N 4,67 Cl 11,82

gefunden: C 50,36 H 7,31 N 4,87 Cl 11,82

Beispiel 32

### 2-(*l*-Acetyläthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-*5H*,*2*-benzazepin

7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-*5H*,*2*-benzazepin ( 13,8 g, 0,035 m ) und Triäthylamin ( 17,0 g, 0,18 m ) wurden in Dimethylformamid ( 60 ml ) gelöst und die Lösung auf 100° C erhitzt und gerührt. 2-Chloräthylacetat ( 22 g, 0,18 m ) wurde tropfenweise innerhalb von 5 Minuten zugegeben. Nach 5 Stunden bei 100° C wurde das Reaktionsgemisch abgekühlt und mit Methylacetat ( 500 ml ) verdünnt. Der Methylacetat-Extrakt wurde mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels im Vakuum ergab ein Öl. Das Öl wurde mit kaltem Diisopropyläther extrahiert und die erhaltene Lösung auf -70° C abgekühlt. Es fiel eine klebrige Masse aus, und das darüber schwimmende Lösungsmittel wurde von dieser dekantiert. Die Lösung füllte eine kleine Menge ( 1,3 g ) des geforderten Esters. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand mit der klebrigen Masse von oben vereinigt und auf Kieselgel chromatographiert. Elution mit Benzol: Methanol ( 9 : 1 ) ergab den geforderten Ester ( 4,7 g ) als klebrige Masse. Die vereinigten Produkte ( 1,3 g + 4,7 g ) wurden in das Oxalat-Salz überführt, welches aus Methanol:Äther ( 2 : 1 ) umkristallisiert wurde, Schmelzpunkt 161 - 163° C.

Analyse berechnet für  $C_{16}H_{21}NO_7$ : C 56,63 H 6,24 N 4,15  
gefunden: C 56,76 H 6,25 N 4,53

Beispiel 33

3-(*β*-Acetoxypropyl)-7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-*5H*,*3*-benzazepin

7-Hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-*5H*,*3*-benzazepin ( 15 g, 0,06 m ) wurde in Methanol ( 200 ml ) am Rückfluss suspendiert. 1,2-Propylenoxid ( 5,55 g, 0,036 m ) wurde tropfenweise innerhalb 10 Minuten zugegeben und das Reaktionsgemisch weitere 15 Minuten gerührt und am Rückfluss erhitzt. Eine zusätzliche Menge 1,2-Propylenoxid ( 1,66 g, 0,0236 m ) wurde zugegeben und die Reaktion 1 1/2 Stunden ablaufen gelassen. Das überschüssige Reagenz und Methanol wurden im Vakuum verdampft und der Rückstand aus einem Gemisch aus Methanol ( 55 ml ) und Äthylacetat ( 100 ml ) umkristallisiert, Schmelzpunkt 152 - 156° C. Der Alkohol wurde aus Äthylacetat umkristallisiert, Schmelzpunkt 104 - 106° C.

Analyse berechnet für  $C_{17}H_{17}NO_2$ : C 70,55 H 8,65 N 6,55  
gefunden: C 70,63 H 8,63 N 6,23

Benzylbromid ( 13,7 g, 0,08 m ) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 7-Hydroxy-3-(*β*-Hydroxypropyl)-1,2,4,5-tetrahydro-*5H*,*3*-benzazepin ( 14,7 g, 0,0665 m ) und Kaliumhydroxid ( 3,92 g, 0,07 m ) in absolutem Äthanol ( 60 ml ) am Rückfluss innerhalb 1,5 Stunden zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 1,5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das ausgefallene Kaliumbromid wurde abfiltriert und das Filtrat im Vakuum zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde in Äthylacetat und Wasser gelöst. Der Äthylacetat-Extrakt wurde abgetrennt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Äthylacetats ergab ein Öl, Gewicht = 20,4 g. Das Öl wurde auf Kieselgel chromatographiert, und Elution der Säule mit Methanol : Benzol ( 1:5 ) ergab die reine Verbindung als Öl, welches fest wurde, Schmelzpunkt 66 - 70° C, Gewicht = 14 g. Das Produkt wurde aus Petroläther ( 40 - 60° C ) umkristallisiert, Schmelzpunkt 73 - 75° C.

Analyse berechnet für  $C_{20}H_{25}NO_2$ : C 77,15 H 8,09 N 4,50  
gefunden: C 77,20 H 7,95 N 4,64

7-Benzylxy-3-( $\beta$ -hydroxypropyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin (14 g, 0,045 m) und Triäthylamin (5,05 g, 0,05 m) wurden in Benzol (100 ml) gelöst und die Lösung auf 10° C abgekühlt. Acetylchlorid (3,92 g, 0,05 m) wurde tropfenweise zu dem gerührten Reaktionsgemisch innerhalb von 15 Minuten zugegeben. Nach 2-stündigem Rühren des Reaktionsgemisches bei Raumtemperatur wurde die Benzol-Lösung von dem Triäthylamin-hydrochlorid abfiltriert. Die Benzol-Lösung wurde mit Wasser und Natriumcarbonat-Lösung gewaschen und dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Benzols im Vakuum ergab den Rohester, Gewicht = 14 g. Der Ester wurde in Essigsäure-Lösung (200 ml) über 5 % Palladium-Tierkohle (2 g) bei 3,5 kp/cm<sup>2</sup> und Raumtemperatur hydriert. Nach 8 Stunden hatte die Wasserstoffaufnahme aufgehört und der Katalysator wurde durch Filtration entfernt. Die Essigsäure wurde im Vakuum verdampft und der Rückstand in Chloroform gelöst. Die Chloroform-Lösung wurde mit Natriumcarbonat-Lösung und Wasser gewaschen. Verdampfung des Chloroforms im Vakuum ergab die Titelverbindung als Öl, Gewicht = 10,2 g. Das Öl wurde in das Oxalat-Salz überführt und aus Methanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 195 - 197° C, Gewicht = 6,5 g.

Analyse berechnet für C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>7</sub>: C 57,78 H 6,56 N 3,96  
gefunden: C 58,03 H 6,51 N 3,84

#### Beispiel 34

#### 3-(2-p-Aminophenyl)-1-methyläthyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin (10 g, 0,0565 m), 1-(p-Nitrophenyl)-2-propanon (11 g, 0,062 m) und p-Toluolsulfinsäure (0,2 g) wurden in Toluol (100 ml) gelöst und 20 Stunden am Rückfluss erhitzt. Eine "Dean and Stark"-Apparatur wurde angeschlossen und das eliminierte Wasser gesammelt. Die Toluol-Lösung wurde mit Methanol (200 ml) verdünnt und auf 10° C abgekühlt. Natriumborhydrid (8,5 g, 0,226 m) wurde anteilweise zu

dem gerührten Reaktionsgemisch innerhalb von 20 Minuten zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Wasser ( 100 ml ) und Diäthyläther ( 100 ml ) wurden vorsichtig zugegeben. Die organische Schicht wurde abgetrennt und mit verdünnter Salzsäure gewaschen. Es bildete sich ein klebriger Niederschlag, welcher abgetrennt und dann mit Natriumhydroxid-Lösung basisch gemacht wurde. Die wässrige saure Lösung wurde ebenfalls basisch gemacht. Die Alkali-unlöslichen Anteile wurden vereinigt und in Diäthyläther aufgenommen. Die Ätherlösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels ergab ein dunkelrotes Öl, Gewicht = 10,6 g. Das Öl wurde durch Chromatographie auf Kieselgel gereinigt. Elution der Säule mit Benzol:Diäthyläther ( 1 : 1 ) ergab 7-Methoxy-3-[1-methyl-2-p-nitro-phenyl-äthyl]-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin als Öl. Das Amin wurde in das Hydrochlorid-Salz überführt und aus Methanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 223 - 230° C, Gewicht = 3,9 g.

Analyse berechnet für  $C_{20}H_{24}N_2O_3 \cdot HCl$ :

C 63,74 H 6,69 N 7,43 Cl 9,41

gefunden: C 63,77 H 6,69 N 7,48 Cl 9,72

Das Amin-hydrochlorid ( 2,4 g, 0,0064 m ) wurde in Methanol ( 75 ml ), das konzentrierte Chlorwasserstoffsäure ( 1 ml ) enthielt, gelöst und in die Lösung 5 %iger Palladium-Tierkohle-Katalysator gegeben. Die Nitrogruppe wurde bei 3,50 kp/cm<sup>2</sup> innerhalb von 15 Minuten hydriert. Die Lösung wurde vom Katalysator abfiltriert und verdampft, um die rohe Titelverbindung als Dihydrochlorid-Salz zu ergeben. Das Salz wurde durch Kristallisation aus Methanol:Diäthyläther ( 2 : 1 ) gereinigt, Schmelzpunkt 245 - 255° C.

Analyse berechnet für  $C_{20}H_{26}N_2O \cdot 2 HCl$ :

C 62,65 H 7,36 N 7,31 Cl 18,50

gefunden: C 62,47 H 7,51 N 7,33 Cl 18,13

### Beispiel 35

3-(p-Acetamidophenäthyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

Triäthylamin ( 11,0 g, 0,108 m ) wurde zu einer Suspension von 3-(p-Aminophenäthyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-dihydrochlorid ( 13 g, 0,035 m ) in Chloroform ( 200 ml ) gegeben. Das Gemisch wurde gerührt und mit einem Eiswasser-Bad gekühlt. Acetylchlorid ( 3,3 g, 0,042 m ) wurde tropfenweise innerhalb von 5 Minuten zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das unlösliche Material wurde abfiltriert, um die Titelverbindung als Hydrochlorid-Salz zu erhalten, Schmelzpunkt 289 - 290° C, Gewicht = 8,0 g.

Analyse berechnet für  $C_{21}H_{26}N_2O_2 \cdot HCl$ :

C 67,28 H 7,26 N 7,47 Cl 9,46

gefunden: C 67,10 H 7,56 N 7,53 Cl 9,34

Beispiel 36

7-Methoxy-3-(2-(4-phenyl-1-piperazinyl)äthyl)-7-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

Eine Lösung von 2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)äthylchlorid ( 16,5 g, 0,074 m ) in Benzol ( 50 ml ) wurde tropfenweise innerhalb von 30 Minuten zu einer Lösung von 7-Methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 11,9 g, 0,067 m ), Triäthylamin ( 7,5 g, 0,074 m ) und Dimethylformamid ( 30 ml ) in Benzol ( 90 ml ) bei Raumtemperatur gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 6 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und dann 24 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das abgekühlte Reaktionsgemisch wurde mit Wasser verdünnt und die Benzolschicht abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum verdampft. Das zurückbleibende Öl wurde fest und der Festkörper aus Isopropanol umkristallisiert, um die Titelverbindung zu erhalten, Schmelzpunkt 103 - 4° C, Gewicht = 9,2 g.

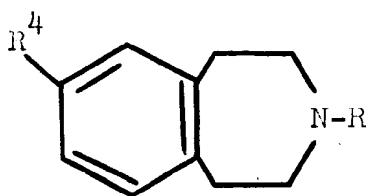
Das Amin wurde in das Dihydrochlorid-Salz in Methanol-Lösung über-

führt und aus Methanol umkristallisiert, Schmelzpunkt 282 - 6° C  
(Zers.).

Analyse berechnet für  $C_{25}H_{31}N_3O \cdot 2 HCl$ :

C 61,94 H 7,65 N 9,43 Cl 15,91

gefunden: C 62,16 H 7,83 N 9,64 Cl 15,92



$\text{R}^4$       R

$\text{CH}_3\text{O}$      $\text{CH}_3\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$

HO       $\text{CH}_3\text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$

$\text{CH}_3\text{O}$

HO   

$\text{CH}_3\text{O}$

HO   

$\text{CH}_3\text{O}$

HO   

HO     $\text{CH}_3\text{CONH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

$\text{CH}_3\text{O}$      $\text{CH}_3\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

HO     $\text{CH}_3\text{NH}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

$\text{CH}_3\text{O}$      $(\text{CH}_3)_2\text{N}-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$

Zusätzliche Beispiele

$\beta$ -( $\beta$ -Methylallyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

7-Hydroxy- $\beta$ -( $\beta$ -methylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

7-Methoxy- $\beta$ -( $\beta$ -phenylpropyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

7-Hydroxy- $\beta$ -( $\beta$ -phenylpropyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

$\beta$ -(*m*-Aminophenethyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

$\beta$ -(*m*-Aminophenethyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

$\beta$ -(*o*-Aminophenethyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

$\beta$ -(*o*-Aminophenethyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

$\beta$ -(*p*-Acetamidophenethyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

7-Methoxy- $\beta$ -(*p*-methylaminophenethyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

7-Hydroxy- $\beta$ -(*p*-methylaminophenethyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

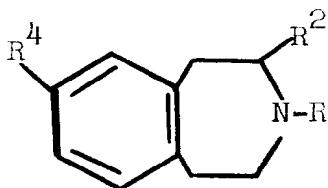
$\beta$ -(*p*-Dimethylaminophenethyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H,3-benzazepin

	$R^4$	R	
HO	$(CH_3)_2N-$		$-CH_2CH_2-$
H	$H_2N-$		$-CH_2CH_2-$
HO	$H_2N-$		$-CH_2CH_2-$ $CH_3$
$CH_3O$	$CH_2-$	$C-$	$CH_2-$
		$CH_3$	
$CH_3O$		$-CH_2-$	$CH_2-$
HO		$-CH_2-$	$CH_2-$

	$R^4$	
$CH_3O$	$(CH_3)_2C=CH-$	$CH_2-$
$CH_3O$	$(CH_3)_2C=CH-$	$CH_2-$
$CH_3O$	$(CH_3)_2C=CH-$	$CH_2-$
HO	$(CH_3)_2C=CH-$	$CH_2-$
HO	$(CH_3)_2C=CH-$	$CH_2-$
HO	$(CH_3)_2C=CH-$	$CH_2-$

$R^4$	$R$	
$CH_3O$		$\beta$ -Cyclopropylmethyl- $\beta$ -methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO		$\beta$ -Cyclopropylmethyl- $\beta$ -hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$		$\beta$ -Cyclobutylmethyl- $\beta$ -methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO		$\beta$ -Cyclobutylmethyl- $\beta$ -hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$	$CH_2=CH-CH_2-$	$\beta$ -Allyl- $\beta$ -methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO	$CH_2=CH-CH_2-$	$\beta$ -Allyl- $\beta$ -hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$	$CH_2=C-CH_2-$  $CH_3$	8-Methoxy-2-methyl- $\beta$ -(2-methylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO	$CH_2=C-CH_2-$  $CH_3$	8-Hydroxy-2-methyl- $\beta$ -(2-methylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$		8-Methoxy-2-methyl- $\beta$ -phenethyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO		8-Hydroxy-2-methyl- $\beta$ -phenethyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$		8-Methoxy-2-methyl- $\beta$ -(3-phenylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO		8-Hydroxy-2-methyl- $\beta$ -(3-phenylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$	$H_2N-$	$\beta$ -( <i>p</i> -Aminophenethyl)- $\beta$ -methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$	$H_2N-$	(+)- $\beta$ -( <i>p</i> -Aminophenethyl)- $\beta$ -methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin

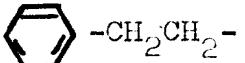
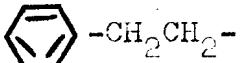
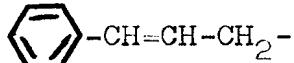
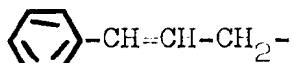
$R^4$	R	
$CH_3O$	$H_2N-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(-)- $\beta$ -( <u>p</u> -Aminophenäthyl)-8-methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO	$H_2N-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	$\beta$ -( <u>p</u> -Aminophenäthyl)-8-hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO	$H_2N-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(+)- $\beta$ -( <u>p</u> -Aminophenäthyl)-8-hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO	$H_2N-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2\text{CH}_2-$	(-)- $\beta$ -( <u>p</u> -Aminophenäthyl)-8-hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$	H	8-Methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO	H	8-Hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
H	H	2-Methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin

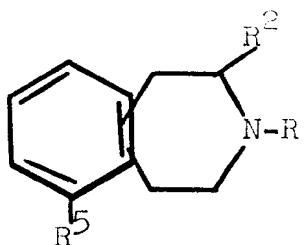


$R^4$	R	$R^2$	
$CH_3OCH_2O$	$(CH_3)_2C=CH$   $CH_2$	H-	O-Methoxymethyl- $\beta$ -( $\beta$ , $\beta$ -dimethylallyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3OCH_2O$	$(CH_3)_2C=CH$   $CH_2$	$CH_3-$	O-Methoxymethyl- $\beta$ -( $\beta$ , $\beta$ -dimethylallyl)-8-hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
	$(CH_3)_2C=CH$   $CH_2$	H-	$\beta$ -( $\beta$ , $\beta$ -Dimethylallyl)-7-nicotinoyloxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	$CH_3-$	$\beta$ -( $\beta$ , $\beta$ -Dimethylallyl)-2-methyl-3-nicotinoyloxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin

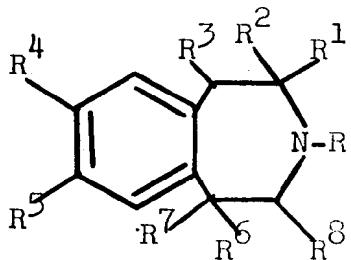
$R^4$	$R$	$R^2$	
$CH_3O$	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$		$3-(3,3\text{-Dimethylallyl})-8\text{-methoxy-2-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$
HO	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$		$3-(3,3\text{-Dimethylallyl})-8\text{-hydroxy-2-phenyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$
$CH_3O$	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$		$2\text{-Benzyl-3-(3,3\text{-dimethylallyl})-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$
HO	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$		$2\text{-Benzyl-3-(3,3\text{-dimethylallyl})-8-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$
$CH_3O$	$(CH_3)_2C\equiv CH-CH_2-$	$C_2H_5-$	$3-(3,3\text{-Dimethylallyl})-2\text{-äthyl-8-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$
HO	$(CH_3)_2C\equiv CH-CH_2-$	$C_2H_5-$	$3-(3,3\text{-Dimethylallyl})-2\text{-äthyl-8-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$

$R^4$	$R$	
$CH_2O$	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	$3-(3,3\text{-Dimethylallyl})-8\text{-methoxy-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$
HO	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	$3-(3,3\text{-Dimethylallyl})-8\text{-hydroxy-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$
$CH_3$	 - $CH_2$	$3\text{-Cyclopropylmethyl-8-methoxy-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$
HO	 - $CH_2$	$3\text{-Cyclopropylmethyl-8-hydroxy-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$
$CH_3O$	$CH_2=CH-CH_2-$	$3\text{-Allyl-8-methoxy-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin}$

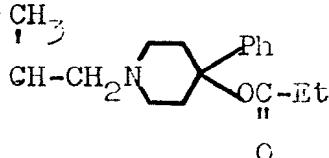
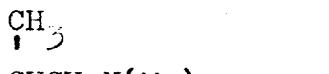
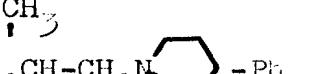
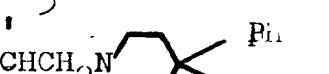
$R^4$	$R$	
HO	$CH_2=CH-CH_2-$	$\beta$ -Allyl- $\beta$ -hydroxy-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$		$\beta$ -Methoxy-1-methyl- $\beta$ -phenethyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO		$\beta$ -Hydroxy-1-methyl- $\beta$ -phenethyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$	$H_2N-$ 	$\beta$ -( <u>p</u> -Aminophenethyl)- $\beta$ -methoxy-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO	$H_2N-$ 	$\beta$ -( <u>p</u> -Aminophenethyl)- $\beta$ -hydroxy-1-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$		$\beta$ -Methoxy-1-methyl- $\beta$ -( $\beta$ -phenylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO		$\beta$ -Hydroxy-1-methyl- $\beta$ -( $\beta$ -phenylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin

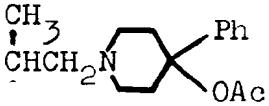
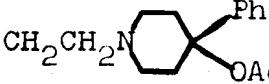
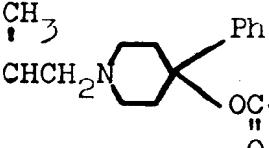
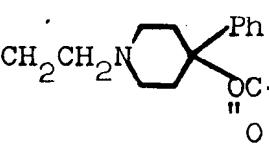


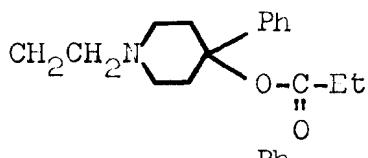
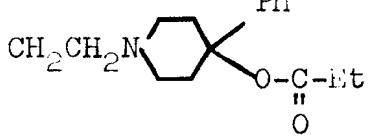
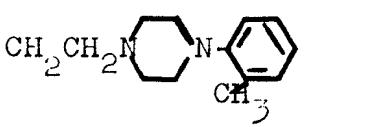
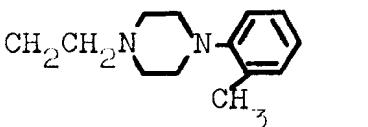
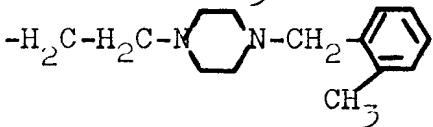
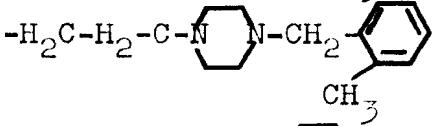
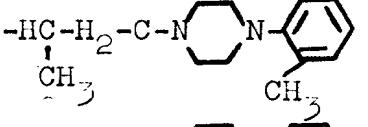
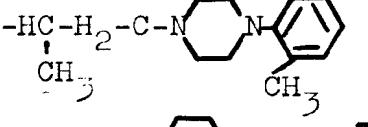
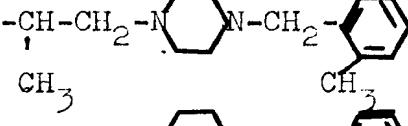
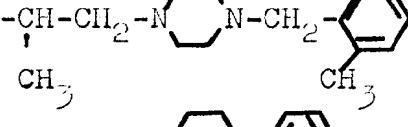
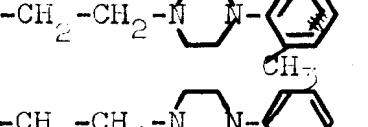
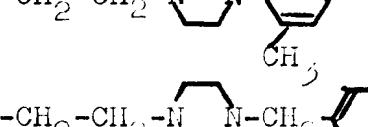
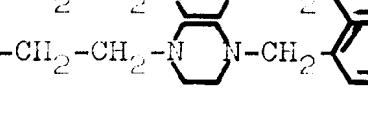
$R^5$	$R$	$R^2$	
$CH_3O$	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	H	$\beta$ -( $\beta$ , $\beta$ -Dimethylallyl)-6-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	H	$\beta$ -( $\beta$ , $\beta$ -Dimethylallyl)-6-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
$CH_3O$	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	$CH_3$	$\beta$ -( $\beta$ , $\beta$ -Dimethylallyl)-6-methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin
HO	$(CH_3)_2C=CH-CH_2-$	$CH_3$	$\beta$ -( $\beta$ , $\beta$ -Dimethylallyl)-6-hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ H, $\beta$ -benzazepin

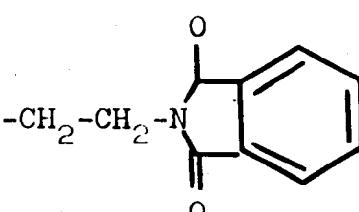
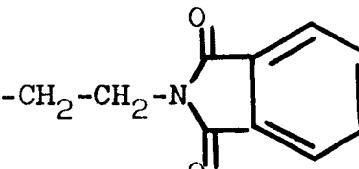
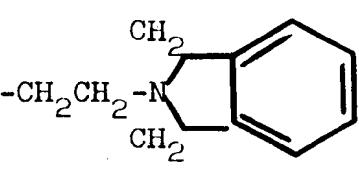
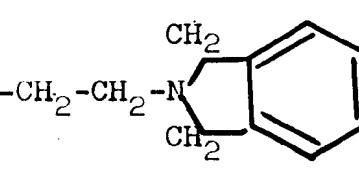


R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N()-Ph	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>3</sub> CH-CH <sub>2</sub> N()-Ph	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N()-Ph	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>3</sub> CH-CH <sub>2</sub> N()-Ph	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>3</sub> CH-CH <sub>2</sub> N()-Ph	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N()-Ph	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N()-Ph OH	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>3</sub> CH-CH <sub>2</sub> N()-Ph OH	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>3</sub> CH-CH <sub>2</sub> N()-Ph OAc	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N()-Ph OAc	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N()-Ph OC <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	H	H	H	HO	H	H	H	H

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Et) <sub>2</sub>	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Et) <sub>2</sub>	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Ph)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> O	H	H	H	HO	H	H	H	H
	H	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Ph)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Ph)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Ph)C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> OH	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H

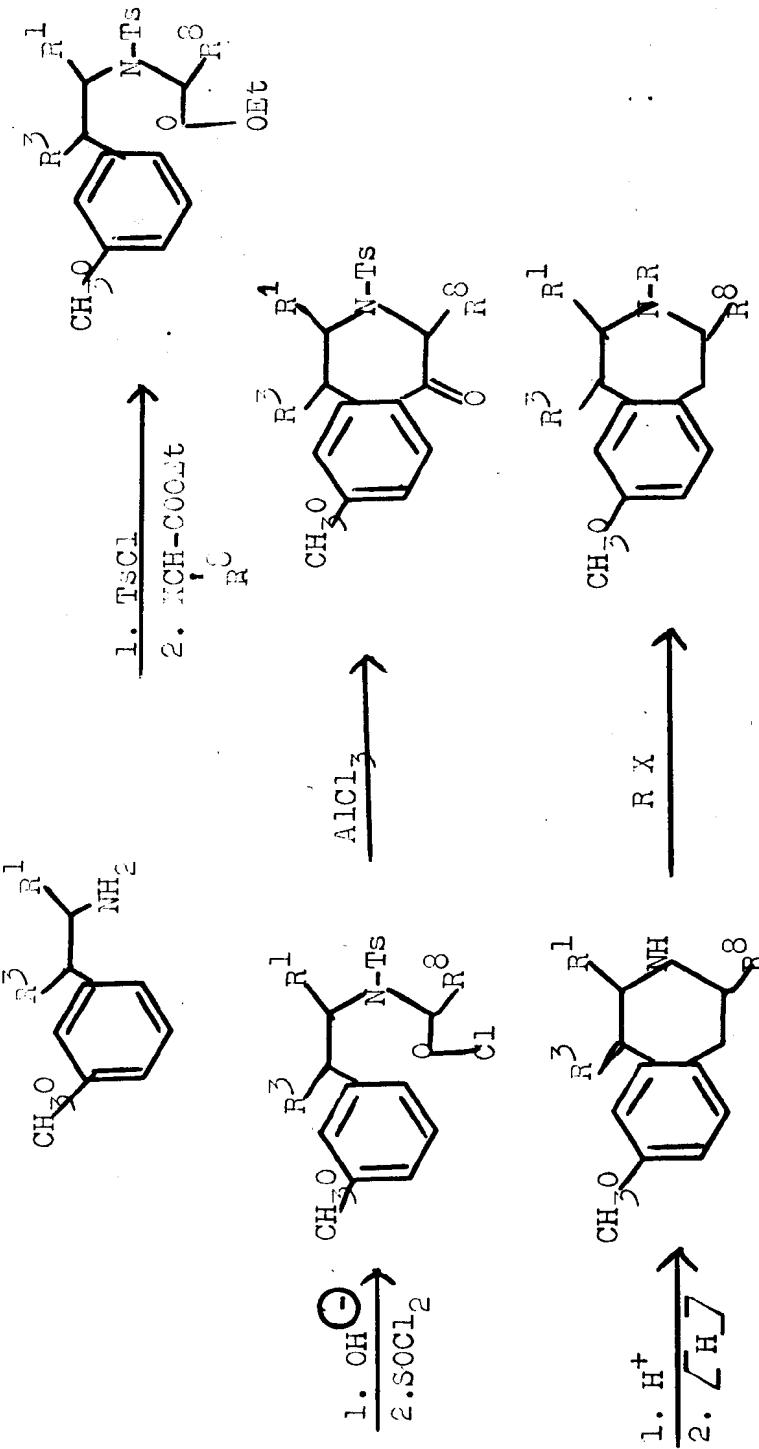
R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
CH <sub>3</sub>								
CHCH <sub>2</sub> N(Me) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Et) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
CH <sub>3</sub>								
CHCH <sub>2</sub> N(Et) <sub>2</sub>	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Ph)O	H	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
CH <sub>3</sub>								
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Ph)O	CH <sub>3</sub>	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Ph)O	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Ph)O	CH <sub>3</sub>	H	H	HO	H	H	H	H
CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> N(Ph)O	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
	CH <sub>3</sub>	H	H	HO	H	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	CH <sub>3</sub> O	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	CH <sub>3</sub>	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	CH	H	H	H	H

R	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>	R <sup>5</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>7</sup>	R <sup>8</sup>
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H
	H	H	H	OCH <sub>3</sub>	H	H	H	H
	H	H	H	OH	H	H	H	H

Das folgende Reaktionsschema C erläutert ein allgemeines Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I mit Alkylsubstitution am Azepinring.

## Reaktionschema C

Alkyl-Substitution am Azevinring

$\text{R}^1, \text{R}^2, \text{R}^8 = \text{H, niederes Alky}$

$\text{X} = \text{Halogen}$

$\text{Ts Cl} = \text{Tolylsulfonylchlorid}$

Beispiel 57

2-( $\beta$ -Aminophenyl)-3-methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ -H,  $\beta$ -benzazepin

Eine Lösung von p-Toluolsulfonylchlorid (28,8 g, 0,15 m) in Benzol (100 ml) wurde tropfenweise zu einer Lösung von 2-( $\beta$ -Methoxyphenyl)-1-methyläthylamin (23 g, 0,159 m) und Triäthylamin (13 g, 0,15 m) in Benzol (200 ml) innerhalb von 30 Minuten gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das ausgefallene Triäthylamin-hydrochlorid wurde abfiltriert und die Benzol-Lösung mit Chlorwasserstoffsäure (3 n), Wasser und gesättigter Salzlösung gewaschen. Die Benzol-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels ergab N-Toluol-p-sulfonyl-2-( $\beta$ -methoxyphenyl)-1-methyläthylamin als Öl, Gewicht = 42 g.

Das Roh-Sulfonamid (45 g, 0,155 m) wurde in Aceton (1 100 ml) gelöst. Wasserfreies Kaliumcarbonat-Pulver (135 g) wurde hinzugegeben und das Reaktionsgemisch gerührt und am Rückfluss erhitzt. Äthylbromacetat (33,7 g, 0,202 m) wurde in vier gleichen Anteilen in 30-Minutenintervallen zugegeben. Nach 20-stündigem Rühren und Erhitzen am Rückfluss wurden die Salze von der gekühlten Lösung abfiltriert. Verdampfung des Acetons ergab einen ölichen Rückstand, der hauptsächlich aus dem allylierten Amin bestand. Die Esterfunktion wurde hydrolysiert durch Erhitzen des Öls mit Äthanol (95 %, 900 ml) und Natriumhydroxid (10 % wässrig, 270 ml) während 6 Stunden am Rückfluss. Das Äthanol wurde am Rotationsverdampfer entfernt und der wässrige Rückstand mit Wasser (1 1) verdünnt, bis eine klar<sup>c</sup>Lösung erhalten wurde. Die Lösung wurde mit Diäthyläther gewaschen und dann mit konzentrierter Salzsäure angesäuert. Die ölige Fällung wurde in Äther aufgenommen und dann die Ätherlösung mit Natriumbicarbonat-Lösung gewaschen. Die Bicarbonat-Lösung wurde abgetrennt und mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und die ausgefällte Säure in Diäthyläther isoliert. Die Äther-Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Verdampfung des Lösungsmittels ergab N- $\beta$ -( $\beta$ -Methoxyphenyl)-1-methyl-7-

äthyl-N-toluol-p-sulfonyl-glycin als viskoses Öl, welches nicht kristallisierte, Gewicht = 40,5 g.

Die Rohsäure ( 40 g, 0,106 m ) wurde in Benzol-Lösung ( 500 ml ) mit Thionylchlorid ( 25,3 g, 0,212 m ) 9 Stunden am Rückfluss erhitzt. Überschüssiges Thionylchlorid und Lösungsmittel wurden am Rotationsverdampfer entfernt. Das rohe Säurechlorid wurde in Methylendichlorid ( 100 ml ) gelöst und tropfenweise zu einer Suspension von Aluminiumchlorid ( 17,4 g, 0,13 m ) in Methylen-dichlorid ( 300 ml ) gegeben, welches auf -65° C gekühlt worden war. Die Zugabe nahm 3 Stunden in Anspruch. Das Reaktionsgemisch wurde weitere 7 Stunden bei -65° C gerührt und dann gerührt, während man innerhalb von 12 Stunden auf 15° C erwärmte. Das Reaktionsgemisch wurde auf Eis ( 1500 g )/konzentrierte Salzsäure ( 75 ml ) gegossen und das Gemisch 1,5 Stunden gerührt. Die Methylenchlorid-Schicht wurde abgetrennt und mit Wasser, Natriumbicarbonat-Lösung und gesättigter Salzlösung gewaschen. Verdampfung des Lösungsmittels ergab ein Öl, Gewicht = 37 g. Das Öl wurde durch Chromatographie auf Kieselgel gereinigt. Elution der Säule mit Aceton:Benzol ( 1 : 40 ) ergab die rohe Titelverbindung, welche durch Kristallisation aus absolutem Methanol gereinigt wurde, Gewicht = 11,4 g, Schmelzpunkt 119 - 121,5° C.

Analyse berechnet für  $C_{19}H_{21}NO_4S$ : C 63,49 H 5,89 N 3,90  
S 8,92  
gefunden: C 63,77 H 6,04 N 3,61 S 8,93

Weitere Elution der Säule ergab das 9-Methoxy-Isomere, welches aus absolutem Methanol kristallisiert wurde, Gewicht = 1,5 g, Schmelzpunkt 127 - 128° C.

Analyse berechnet für  $C_{19}H_{21}NO_4S$ :  
C 63,49 H 5,89 N 3,90 S 8,92  
gefunden: C 63,41 H 6,03 N 3,65 S 9,16

1-Hydroxy-7-methoxy-4-methyl-3-toluol-p-sulfonyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

Natriumborhydrid ( 1 g, 0,0264 m ) wurde innerhalb von 5 Minuten zu einer Suspension von 7-Methoxy-4-methyl-3-toluol-p-sulfonyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-1-on ( 7,5 g, 0,0208 m ) in absolutem Äthanol ( 100 ml ) bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wurde innerhalb von 30 Minuten auf 60° C erwärmt und dann die Heizquelle entfernt. Nachdem weitere 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt worden war, wurde das Reaktionsgemisch auf Eis/konzentrierte Salzsäure ( 500 ml/25 ml ) gegossen. Die Fällung wurde in Chloroform aufgenommen. Verdampfung des Chloroforms ergab ein viskoses Öl, welches beim Verreiben unter Diäthyläther einen Festkörper lieferte, Gewicht = 5,4 g, Schmelzpunkt 83 - 87° C. Der Festkörper wurde aus Diäthyläther kristallisiert und ergab die reine Titelverbindung, Schmelzpunkt 84 - 37° C.

Analyse berechnet für  $C_{19}H_{23}NO_4S$ :

C	63,14	H	6,41	N	3,88	S	8,87
gefunden:	C 63,09	H 6,40	N 4,00	S 9,11			

8-Methoxy-2-methyl-3-toluol-p-sulfonyl-1,2-dihydro-3H,3-benzazepin

1-Hydroxy-7-methoxy-4-methyl-3-toluol-p-sulfonyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 7 g, 0,0194 m ) und p-Toluolsulfonsäure ( 20 mg ) wurden in Benzol ( 80 ml ) gelöst und die Lösung 1,5 Stunden am Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde über einem Soxhlet-Rohr, das Molekularsiebe vom Linde Type 3A ( 0,16 cm ) enthielt, kondensiert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand durch Chromatographie auf Kieselgel gereinigt. Elution der Säule mit Aceton:Benzol ( 3 : 100 ) ergab ein Öl, welches beim Verreiben unter Diisopropyläther fest wurde und die Titelverbindung ergab, Gewicht = 5,0 g, Schmelzpunkt 77 - 79° C.

Analyse berechnet für  $C_{19}H_{21}NO_3S$ :

C	66,43	H	6,16	N	4,08	S	9,34
gefunden:	C 66,26	H 6,28	N 3,93	S 9,23			

Weitere Elution der Säule ergab einen Festkörper, welcher aus absolutem Methanol kristallisiert wurde, Gewicht = 0,38 g, Schmelzpunkt 177 - 182° C.

Gefunden: C 66,20 H 6,38 N 3,95 S 9,52

8-Methoxy-2-methyl-3-toluol-p-sulfonyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

Eine Lösung von 8-Methoxy-2-methyl-3-toluol-p-sulfonyl-1,2-dihydro-3H,3-benzazepin ( 4,7 g, 0,0137 m ) in Essigsäure ( 50 ml ) wurde über 5 % Palladium-Tierkohle ( 0,4 g ) in einer Parr-Apparatur bei einem Anfangsdruck von 2,59 kp/cm<sup>2</sup> hydriert. Die Wasserstoffabsorption war in 2,5 Stunden vollständig. Der Katalysator wurde abfiltriert und das Filtrat zur Trockne eingedampft. Der Rückstand wurde mit Diisopropyläther verrieben und ergab die Titelverbindung als Festkörper, Gewicht = 4,3 g. Der Festkörper wurde aus absolutem Methanol kristallisiert, Schmelzpunkt 86 - 89° C.

Analyse berechnet für C<sub>19</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>3</sub>S:

C 66,07 H 6,71 N 4,06 S 9,28

gefunden: C 66,10 H 6,88 N 3,97 S 9,29

8-Methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

8-Methoxy-2-methyl-3-toluol-p-sulfonyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 1 g, 0,003 m ) wurde in flüssigem Ammoniak ( 35 ml ) suspendiert. Natrium ( 0,15 g ) wurde anteilweise hinzugegeben, bis die blaue Farbe bestehen blieb. Nach weiteren 15 Minuten wurde Ammoniumchlorid ( 2 g ) zugegeben und der Ammoniak verdampfen gelassen. Wasser wurde zugefügt und die unlöslichen Anteile in Diäthyläther aufgenommen. Verdampfung des Äthers ergab ein Öl, Gewicht = 0,62 g. Die Titelverbindung wurde als Hydrochlorid-Salz isoliert und das Salz aus Isopropanol kristallisiert, Gewicht = 0,28 g, Schmelzpunkt 196 - 200° C.

Analyse berechnet für  $C_{12}H_{17}NO \cdot HCl$ :

C 63,29 H 7,97 Cl 15,57 N 6,15

gefunden: C 63,34 H 8,22 Cl 15,33 N 6,20

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 26 wurde 8-Methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin in das entsprechende Amid durch p-Nitrophenylessigsäure und Dicyclohexylcarbodiimid in Tetrahydrofuran-Lösung überführt. Reduktion des Amids in Methanol-Lösung über Platinoxid ergab das entsprechende Amin, 3-(p-Aminophenylacetyl)-8-methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin. Das Amino-Amid wird durch Lithiumaluminiumhydrid in Tetrahydrofuran am Rückfluss reduziert und ergibt die Verbindung 3-(p-Aminophenäthyl)-8-methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin.

### Beispiel 38

#### 3-(p-Aminophenäthyl)-8-hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

Nach der Arbeitsweise aus Beispiel 27 wurde 3-(p-Amino-phenäthyl)-8-methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin durch Erhitzen am Rückfluss mit 48 %iger wässriger Bromwasserstoffsaure demethyliert. Die Titelverbindung wird aus dem Hydrobromid-Salz durch Neutralisierung mit Kaliumcarbonat-Lösung erhalten.

### Beispiel 39

#### 3-(3,3-Dimethylallyl)-8-methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

Nach der Arbeitsweise von Beispiel 3 wurde 8-Methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin mit 1-Chlor-3-methyl-2-buten und Triäthylamin in einer Lösung von Benzol und Dimethylformamid behandelt, um die Titelverbindung zu erhalten.

Beispiel 40

3-(3,3-Dimethylallyl)-8-hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin

8-Methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin wird mit 48 %iger wässriger Bromwasserstoffsäure am Rückfluss behandelt. Verdampfung der überschüssigen Säure ergab die Verbindung 8-Hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrobromid. Nach der Arbeitsweise von Beispiel 4 wird 8-Hydroxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrobromid mit Triäthylamin in Dimethylformamid-Lösung behandelt. Das erhaltene Amin wird mit 1-Chlor-3-methyl-2-buten behandelt, um die Titelverbindung zu erhalten.

Beispiel 41

3-(p-Aminophenäthyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-methjodid

Jodomethan ( 1,5 g, 0,0114 m ) wurde zu einer Lösung von 3-(p-Aminophenäthyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ( 3 g, 0,0103 m ) in Aceton ( 40 ml ) gegeben. Das Aceton wurde von der klebrigen Fällung abdekantiert und die klebrige Masse mit Äthylalkohol ( 95 % ) verrieben, um das feste Methjodid zu erhalten. Das Salz wurde aus Wasser umkristallisiert, Gewicht = 0,8 g, Schmelzpunkt 236 - 239° C.

Analyse berechnet für  $C_{20}H_{27}JN_2O$ :

C 54,79 H 6,21 J 28,95 N 6,39

gefunden: C 54,64 H 6,29 J 29,13 N 6,39

PHARMAKOLOGISCHE AKTIVITÄT DER BENZAZEPIN-VERBINDUNGEN

Verbindungen der vorliegenden Erfindung wurden an Versuchstieren auf ihre analgetische Aktivität und ihre Fähigkeit, der Wirkung starker narkotischer Analgetika entgegenzuwirken ( Antagonismus ) untersucht und bewertet. Es ist durch Verwendung herkömmlicher Testmethoden bei Tieren möglich gewesen, verschiedene Grade dieser Aktivitäten durch eine oder mehrere Methoden und Verabreichungswege von Dosisspiegeln, die nicht zu grösseren toxischen Schädigungen führen, aufzuzeigen. Ausserdem sind andere pharmakologische Eigenschaften von repräsentativen Verbindungen dieser Erfindung bestimmt worden, wie die antihistaminische und anticholinergische Aktivität. Erkennbare Anzeichen von Drogenabhängigkeit, wie sie typisch für Opiate ist, die auf die Verabreichung an den Morphin-abhängigen Affen folgen würde, sind nicht beobachtet worden, was das Fehlen von Suchtgefahren bei diesen Benzazepinverbindungen anzeigt. Somit stützen die Ergebnisse der pharmakologischen Bewertungen die Feststellung, dass die Benzazepinverbindungen der in der Anmeldung offenbarten Formeln als narkotische Antagonist-Analgetika von Wert sind.

Ergebnisse

Analgetische Aktivität

Tabelle I gibt eine Zusammenfassung der erhaltenen Ergebnisse, wenn repräsentative Verbindungen dieser Erfindung auf ihre analgetische Aktivität durch die beschriebenen Methoden getestet wurden. Das narkotische Antagonist-Analgetikum Pentazocin und das narkotische Analgetikum Morphin und Codein ist zum Vergleich mit einbezogen worden. Aus diesem Vergleich wird offenbar, dass die Mehrzahl der Verbindungen, welche bedeutende Aktivität bei Dosisspiegeln, die unterhalb der Dosis zur Erzeugung toxischer Schädigungen liegen, d.h. geringer als die höchste nicht-symptomatische Dosis ( HNSD ) sind, zeigen, in erster Linie auf parenteralem Wege wirksam sind. Ausnahmen bilden die Verbindungen

SR654-66A, SR673-98A, SR727-52A und SR701-77A, welche auf dem oralen Wege aktiv sind. Das Vorherrschen von parenteraler Wirksamkeit wird offensichtlich sowohl durch die Heissplatten-Methode, wo der intraperitoneale Weg verwendet wird, als auch durch die Krampf-Methode mit Verabreichung auf subkutanem Wege. Die aktivsten Verbindungen waren SR673-98A, SR751-227A, SR673-50A und SR753-850A. Ausserdem zeigen diese Verbindungen auch die grösste Trennung zwischen wirksamer Dosis und toxischen oder tödlichen Dosen, was einen bevorzugteren therapeutischen Index anzeigt.

Die aktivsten Verbindungen, die in Tabelle I angeführt sind, sind nach der Heissplatten-Methode des Tests dem Codein vergleichbar und 6 bis 10mal aktiver als Pentazocin auf dem intraperitonealen Wege in diesem Test. Verbindungen, welche Aktivität auf dem oralen Wege im Krampftest zeigen ( SR654-66A, SR673-98A ), sind etwa zweimal so aktiv wie Pentazocin.

Die in Tabelle II angeführten Benzazepinverbindungen sind Beispiele, die narkotische Antagonist-Aktivität, bestimmt nach zwei Methoden, zeigen. Inhibierung von Oxymorphon Mydriasis bei der Maus gibt einen qualitativen Hinweis auf Antagonist-Aktivität, wohingegen Inhibierung von Morphin-Analgesie bei der Ratte die halbquantitative Angabe des Antagonismus erlaubt. Narkotische Antagonist-Aktivität wurde für alle Benzazepinverbindungen in Tabelle II durch beide Testmethoden nachgewiesen. Die Verbindungen SR701-37A und SR673-98A scheinen stärkere Antagonisten zu sein als Pentazocin, wohingegen SR673-50A, SR727-52A und SR727-51A etwa gleichstark wie Pentazocin sind. Keine Verbindung besass eine Aktivität, die der von Nalorphin nahekommt, eingeschlossen das Standard-Pentazocin. Neben der therapeutischen Anwendung dieser Verbindungen als Analgetika sind sie als narkotische Antagonisten bei der Behandlung von Narkotikum-Abhängigkeit von Wert.

Für alle Benzazepinverbindungen die angeführt sind, treten verschiedene Grade ähnlicher toxischer Schädigungen mit ansteigender Dosierung in Form von Depression, Ataxie, verminderter Respiration,

Exophthalmose, Salivation, Lakrimation, Vasodilation, Cyanosis und Mydriasis auf. Ebenfalls entwickelten sich gewöhnlich bei allen Verbindungen mässige bis starke klonische Convulsionen, und der Tod der Tiere war auf Atmungsversagen zurückzuführen.

Antihistaminische und Antocholinergische Aktivität

Tabelle III gibt eine Zusammenfassung der relativen antihistaminischen und anticholinergischen Aktivität von Benzazepinverbindungen, was durch Verwendung von isolierten Segmenten des Guinea-Schwein-Dünndarms demonstriert wurde. Aus diesen Ergebnissen wird offensichtlich, dass eine positive antihistaminische Wirkung bei den in der Tabelle angeführten Verbindungen abzuleiten ist, deren stärkste ( SR673-98A ) etwa 25mal weniger aktiv als die des antihistaminischen Standards Diphenhydramin ist. Eine zu Atropin relativ schwache anticholinergische Aktivität wurde von diesen Verbindungen gezeigt.

T a b e l l e I

Analgetische Aktivität von Benzazepinverbindungen

Verbindung Nr.	Name	HNSD <del>E</del> mg/kg		LD50 mg/kg		Heißplatte ED50 mg/kg		Krampf ED50 mg/kg	
		PO <del>E</del>	IP <del>E</del>	PO	IP	PO	IP	PO	SC <del>E</del>
SR753-850A	7-Methoxy-3-( <i>p</i> -acetamidophenyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrochlorid	32	32	>1000	100	>32	9	>32	~7
SR673-50A	N-Phenäthy-1-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrochlorid	178	32	>1000	50	>178	12	>178	~11
SR654-66A	3-cyclopropylmethyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrochlorid	56	13	477	52	37	12	49	>18 <sup>o</sup>
SR673-98A	3-(para-amino phenyl-äthyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-dihydrochlorid	100	18	445	52	85	17	45	~6
SR727-51A	3-Allyl-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrochlorid	178	56	>1000	60	>178	42	>178	>56
SR727-52A	7-Methoxy-3-(3-phenylallyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrochlorid	100	18	316	26	125	>18	120	>18
SR709-8A	3-Äthy-1-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrochlorid	125	30	1000	44	>125	15	>125	>32
SR701-77A	7-Methoxy-3-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrochlorid	180	32	700	83	140	20	>180	>32 <sup>a</sup>

2207430

741

309834 / 1095

2207430

- 71 -

T a b e l l e I (Fortsetzung)

Verbindung Nr.	Name	HNSD mg/kg		LD50 mg/kg		Heißplatte ED50 mg/kg		Krampf ED50 mg/kg		SCHEISS >32
		PO***	IP***	PO	IP	PO	IP	PO	IP	
SR727-315A	7-Methoxy- $\beta$ -n-propyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ , $\beta$ -benzazepin- $\alpha$ -hydrochlorid	316	32	686	50	>316	26	>316	26	
SR673-64A	7-Hydroxy- $\beta$ -phenyläthyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ , $\beta$ -benzazepin-hydrochlorid	178	56	>1000	140	>173	26	>178	26	
SR701-87A	$\beta$ -Allyl-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ , $\beta$ -benzazepin- $\alpha$ -hydrochlorid	316	50	700	125	>316	35	>316	35	
SR751-227A	7-Methoxy- $\beta$ - $\beta$ -(4-phenyl-1-piperazinyl)- $\alpha$ ethyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ , $\beta$ -benzazepin- $\alpha$ -hydrochlorid	100	32	~300	~80	~80	~8	>100	>100	
SR725-61A	$\beta$ -(p-Aminophenäthyl)-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ , $\beta$ -benzazepin-dihydrochlorid	316	56	>1000	121	>315	37	>316	37	
SR727-42A	$\beta$ -Cyclopentyl methyl-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ , $\beta$ -benzazepin	178	56	784	75	>178	45	>178	45	
SR701-86	7-Hydroxy- $\beta$ -(3-phenyl-allyl)-1,2,4,5-tetrahydro- $\beta$ , $\beta$ -benzazepin	1000	300	>1000	--	>1000	230	210	210	

309834/1095

T a b e l l e I (Fortsetzung)

Verbindung Nr.	Name	LD50 mg/kg			Heißplatte ED50 mg/kg			Krampf ED50 mg/kg	
		PO***	IP***	PO	IP	PO	IP	PO	SC****
	Pentazocin	316	316	~800	>500	>316	100	70	
	Morphin	56	10	~800	250	14	2,5	3	
	Codein	100	32	540	104	20	12	17	

\* HNSD = Höchste nichtsymptomatische Dosis

\*\* PO = Per Os

\*\*\* IP = intraperitoneal

\*\*\*\* SC = subcutaneous

309834/1095

## T a b e l l e II

Narcotische Antagonist-Aktivität von Benzazepinverbindungen

Verbindung Nr.	Name	Antagonismus des Oxymorphon- Mydriasis		Antagonismus der Morphin- Analgesie
		PO*	IP**	
		S.C.***		
SR-701-37A	3-(3,3-Dimethylallyl)- 7-hydroxy-1,2,4,5-tetra- hydro-3H,3-benzazepin- -hydrochlorid	+	+	+++
SR-673-98A	3-(p-Amino phenyläthyl)- -7-methoxy 1,2,4,5-tetra- hydro-3H,3-benzazepin- -dihydrochlorid	-	+	++
SR-673-50A	N-Phenäthyl-7-methoxy- 1,2,4,5-tetrahydro-3H,3- -benzazepin-hydrochlorid	+	+	+
SR-727-52A	7-Methoxy-3-(3-phenyl- allyl)-1,2,4,5-tetrahydro- -3H,3-benzazepin-hydro- chlorid	+	+	+
SR-727-51A	3-Allyl-7-methoxy-1,2,4,5- -tetrahydro-3H,3-benzaze- pin-hydrochlorid	+	+	+
Pentazocin		+	+	+
Morphin		-	-	-
Codein		-	-	-
Nalorphin		+	+	Etwa 20 - 100- mal aktiver als die oben angeführten Verbindungen

\* PO = per OS

\*\* IP = intraperitoneal

\*\*\* S.C.= subcutaneous

T a b e l l e III

Antihistaminische und anticholinergische Aktivität  
von Benzazepinverbindungen

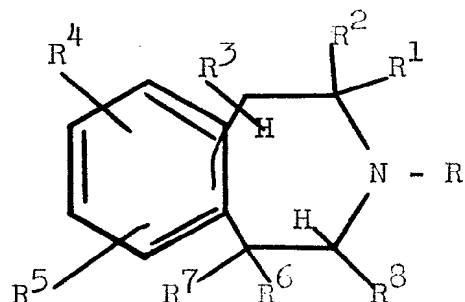
Verbindung	Konz. für 50 %ige Blockierung des Acetylcholins	Konz. für 50 %ige Blockierung des Histamins
	<u>ug/20 ml</u>	<u>ug/20 ml</u>
SR 701-37A	120	76
SR 727-43A	220	20
SR 701-89A	>1000	75
SR 730-243A	94	54
SR 673-98A	54	3
SR 725-61A	840	100
SR 654-66A	540	20
SR 673-50A	74	10
Atropin	0,0035	37
Diphenhydramin	3,3	0,12

- Patentansprüche -

309834/1095

Patentansprüche:

1. Verbindung der Formel



Formel I

oder die pharmazeutisch akzeptablen Additionssalze derselben, worin R Wasserstoff, niedres Alkyl; niederes Alkenyl mit 3 - 6 Kohlenstoffatomen; niedres Aralkenyl; niederes Aralkyl, dessen Arylgruppe aus der Gruppe: Phenyl, Tollyl, Nitrophenyl, Aminophenyl, Acylaminophenyl, Methoxyphenyl, Hydroxyphenyl, Methylaminophenyl, Äthylaminophenyl, Dimethylaminophenyl ausgewählt wird; ein niederer Ester von Hydroxyalkyl; eine heterocyclische Gruppe, 2-Phthalimidoäthyl (der Phenylkern ist unsubstituiert oder in o-, m- oder p-Stellung durch NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, Halogen, Alkylsubstituiert); 2-(2-Isoindolinyl)-äthyl (der Phenylkern ist unsubstituiert oder in o-, m- oder p-Stellung durch NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, Halogen, Alkyl, substituiert); 2-(1-Adamantyl)-äthyl (der Adamantylteil ist unsubstituiert oder durch NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, Halogen, Alkyl substituiert). 2-4-Benzyl-1-piperazinyl-äthyl (der Phenylkern ist unsubstituiert oder in o-, m- oder p-Stellung durch NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, Halogen, Alkyl substituiert), 1-Piperazinyl-äthyl (der Phenylkern ist unsubstituiert oder in o-, m- oder p-Stellung durch NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>,

Halogen, Alkyl substituiert; 2-4-(o-Methylbenzyl)-1-piperazinyl-1-äthyl (der Phenylkern ist unsubstituiert oder in o-, m- oder p-Stellung durch NH<sub>2</sub>, OH, OCH<sub>3</sub>, Halogen, Alkyl substituiert); R<sup>1</sup> Wasserstoff und R<sup>2</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, oder R<sup>1</sup> und R<sup>2</sup> niederes Alkyl, oder R<sup>1</sup> Wasserstoff und R<sup>2</sup> Phenyl oder niederes Phenylalkyl;  
R<sup>3</sup> = H oder niederes Alkyl;  
R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff, niederes Alkoxy, CH<sub>3</sub>OCH<sub>2</sub>O-; Hydroxy, Pyridincarbonsäureester der Hydroxygruppe, Amino, niederes Alkyl, Halogen oder Nitro;  
R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> Wasserstoff, niederes Alkyl, Phenyl oder Phenylalkyl, und  
R<sup>8</sup> = H, niederes Alkyl, Phenyl oder Phenylalkyl bedeuten.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Hydroxy oder niederes Alkoxy bedeuten.

3. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Hydroxy oder niederes Alkoxy und R Wasserstoff, niederes Alkyl oder niederes Alkenyl bedeuten.

4. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass ein Rest von R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> Wasserstoff ist.

5. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> Methyl, R<sup>2</sup> bis einschliesslich R<sup>8</sup> Wasserstoff und R Wasserstoff oder p-Aminophenäthyl bedeuten.

6. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> Methyl, R<sup>5</sup> gleich 7-OH, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoff und R Wasserstoff oder p-Aminophenäthyl bedeuten.

7. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> Methyl, R<sup>5</sup> gleich 7-OCH<sub>3</sub>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoff und R Wasserstoff oder p-Aminophenäthyl bedeuten.

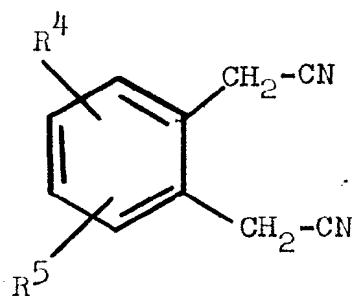
8. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>1</sup> bis einschliesslich R<sup>8</sup> Wasserstoff und R 2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)äthyl, 2-(4-Phenyl-1-piperidinyl)äthyl, Allyl, 3-Phenylallyl, 3,3-Dimethylallyl, Cyclopropylmethyl, Phenäthyl, Methyl, p-Aminophenäthyl oder p-Aacetamidophenäthyl bedeuten.

9. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>5</sup> gleich 7-OH, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoff und R 2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)äthyl, 2-(4-Phenyl-1-piperidinyl)äthyl, Allyl, 3-Phenylallyl, 3,3-Dimethylallyl, Cyclopropylmethyl, Phenäthyl, Methyl, p-Aminophenäthyl oder p-Aacetamidophenäthyl bedeuten.

10. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R<sup>5</sup> gleich 7-OCH<sub>3</sub>, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> und R<sup>8</sup> Wasserstoff und R 2-(4-Phenyl-1-piperazinyl)äthyl, 2-(4-Phenyl-1-piperidinyl)-äthyl, Allyl, 3-Phenylallyl, 3,3-Dimethylallyl, Cyclopropylmethyl, Phenäthyl, Methyl, p-Aminophenäthyl, oder p-Aacetamidophenäthyl bedeuten.

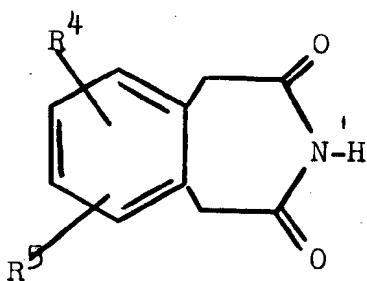
11. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, in welcher R bis einschliesslich R<sup>8</sup> die in Anspruch 1 gegebene Definition haben, dadurch gekennzeichnet, dass wenn R in der Verbindung dieser Formel I Wasserstoff sein soll, man

a) eine Verbindung der Formel



Formel II

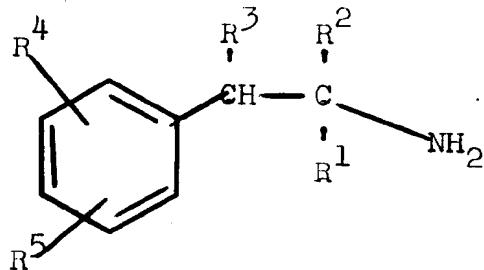
mit einem Halogenwasserstoff in einem polaren Lösungsmittel wie Essigsäure behandelt, das erhaltene entsprechende 2-Amino-4-Halogen-benzazepin-Derivat erwärmt, um ein cyclisches Imid der Formel



Formel III

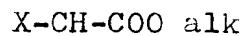
zu erhalten, und die der Imidogruppe in der Verbindung von Formel III benachbarten Carbonylgruppen selektiv reduziert;

- b) eine Verbindung der Formel II hydriert; oder
- c) wenn ausserdem einer der Substituenten  $R^1$  bis einschliesslich  $R^7$  niederes Alkyl, Phenyl oder niederes Phenylalkyl sein soll, ein Amin der Formel



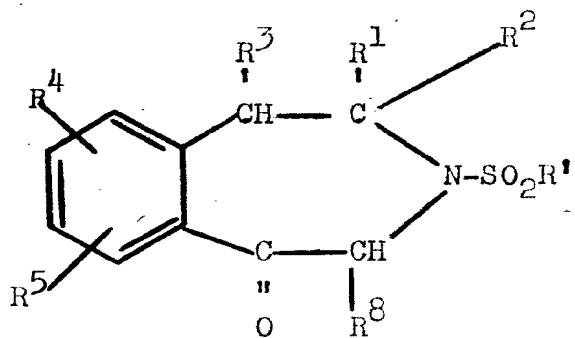
Formel IV

mit einer Verbindung der Formel  $R^1\text{-SO}_2\text{X}$  zur Reaktion bringt, worin  $R^1$  ein organischer Rest und X Halogen ist, das entsprechende, so erhaltene Sulfonamid mit einem Ester der Formel



Formel V

reagieren lässt, worin alk eine Kohlenwasserstoffgruppe und X Halogen ist, den erhaltenen Ester hydrolysiert, die so erhaltene Säure mit einem Halogenierungsmittel wie Thionylchlorid behandelt, um das entsprechende Säurehalogenid zu erhalten, das Säurehalogenid zu einer kalten Suspension von Aluminiumtrihalogenid gibt, um ein Benzazepinon der Formel



Formel VI

zu erhalten, die Carbonylgruppe im Azepinon-Teil der Verbindung von Formel VI selektiv reduziert und den Rest  $R^1\text{-SO}_2$ - derselben abspaltet;

und, wenn R von Wasserstoff verschieden sein soll, man eine Verbindung der Formel I, in welcher R Wasserstoff ist, mit einem Reagenz der Formel RX oder R-C:OX reagieren lässt, worin R von Wasserstoff verschieden und X Halogen ist, oder mit einem Aldehyd oder Keton, das mindestens drei Kohlenstoffatome besitzt, reagieren lässt; und wenn ein Reagenz der Formel R-C:OX verwendet wird, man die Carbonylgruppierung zu einer Methylengruppe selektiv reduziert.

12. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass Boran verwendet wird, um die Carbonylgruppen der Verbindung von Formel III zu reduzieren.

13. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass die Hydrierung der Verbindung von Formel II katalytisch unter Verwendung von Raney-Nickel-Katalysator durchgeführt wird.

14. Verfahren nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, dass *p*-Toluolsulfonylchlorid als Verbindung der Formel  $R^1\text{-SO}_2\text{X}$  verwendet wird.

15. Verfahren nach Anspruch 11 oder 14, dadurch gekennzeichnet, dass Äthylbromacetat oder ein geeignet substituiertes Derivat desselben als Ester der Formel V verwendet wird.

16. Verfahren nach Anspruch 11, 14 oder 15, dadurch gekennzeichnet, dass die Carbonylgruppe in der Verbindung von Formel VI selektiv mit Natriumborhydrid reduziert wird.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass ein Reagenz der Formel R-C:OX mit einer Verbindung der Formel I zur Reaktion gebracht wird, in der R Wasserstoff ist, und die Carbonylgruppierung in dem dabei erhaltenen Produkt zu einer Methylengruppe mit Lithiumaluminiumhydrid reduziert wird.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 11 bis 16, dadurch gekennzeichnet, dass eine Verbindung der Formel I, worin R Wasserstoff ist, mit einem Aldehyd oder Keton mit mindestens drei Kohlenstoffatomen zur Reaktion gebracht wird, und die Doppelbindung in der dem Stickstoffatom im Azepinring des dabei erhaltenen Produktes benachbarten Gruppe mit Natriumborhydrid reduziert wird.

19. Pharmazeutisches Mittel, welches aus einem Exipienten und als aktivem Bestandteil einer Verbindung der Formel I besteht, in welcher R bis einschliesslich R<sup>8</sup> die in Anspruch 1 gegebene Definition haben, oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz derselben.

20. Verbindung nach Anspruch 1, welche (-)-3-(p-Aminophenäthyl)-8-methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ist.

21. Verbindung nach Anspruch 1, welche (+)-3-(p-Aminophenäthyl)-8-methoxy-2-methyl-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin ist.

22. Verbindung nach Anspruch 1, welche 7-Methoxy-3-(p-acetamido-phenäthyl)-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrochlorid ist.

23. Verbindung nach Anspruch 1, welche 3-(p-Aminophenyläthyl)-7-methoxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-dihydrochlorid ist.

2207430

- 81 -

P 741

24. Verbindung nach Anspruch 1, welche  $\beta$ -( $\beta$ , $\beta$ -dimethylallyl)-  
-7-hydroxy-1,2,4,5-tetrahydro-3H,3-benzazepin-hydrochlorid ist.

-----

Dr. Pa. / Dr.

309834 / 1095